

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. H. Bredt

Über Ursachen und Pathomorphogenese der gutartigen Mammahypertrophie, sog. Makromastie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Hans Georg Thiel

aus Gotha in Thüringen

Mainz 1965

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. H. Bredt

ÜBER URSACHEN UND PATHOMORPHOGENESE DER GUTARTIGEN

MAMMAHYPERTROPHIE, SOG. MAKROMASTIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von

Hans Georg Thiel

aus Gotha in Thüringen

Mainz 1965

Referent: Priv. Doz. Dr. R. Pässler
Korreferent: Prof. Dr. H. Bredt
Dekan: Prof. Dr. Borneff



Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung
- II. Zur Entwicklung und Morphologie der Milchdrüse
- III. Eigene Untersuchungen
 - 1. Sog. Pubertätsmakromastie (virginelle Hypertrophie)
 - 2. Makromastie bei Disgerminom des Ovars und Nebennierenrindenhyperplasie
 - 3. Makromastie bei Cushing-Syndrom
- IV. Tabellarische Übersichten ätiologisch differenter Makromastieformen
 - 1. Sog. Pubertätsmakromastie
 - 2. Graviditäts-Makromastie
 - 3. Makromastie nach Abort und bei Sterilität
 - 4. Makromastie nach Digitalis-Therapie
 - 5. Makromastie bei verschiedenen hormonalen Regulationsstörungen
 - 6. Makromastie bei Erkrankungen des Ovars im Kindesalter
 - A. Granulosazelltumoren
 - B. Thekazelltumoren
 - C. Cysten des Ovariums
 - D. Maligne Ovarialtumoren
 - 7. Makromastie bei Pubertas praecox
 - 8. Makromastie bei Erkrankungen des Gehirnes
- V. Klinik und pathologische Anatomie der Makromastie
 - 1. Sog. Pubertätsmakromastie
 - 2. Graviditäts-Makromastie
 - 3. Makromastieformen verschiedener Ätiologie
 - 4. Makromastie bei endokrin aktiven Geschwülsten im Kindesalter und bei Pubertas praecox
- VI. Zusammenfassung der Ergebnisse
- VII. Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Die krankhafte allgemeine Vergrößerung der weiblichen Brustdrüse zählt zu den besonderen Phänomenen der Milchdrüsenpathologie, die im Vergleich zu anderen Erkrankungen der Mamma nur verhältnismäßig selten Gegenstand morphologischer Untersuchungen gewesen sind. Das häufig groteske Erscheinungsbild stark vergrößerter Brustdrüsen geht aus zahlreichen Abbildungen der älteren Literatur hervor, die jedoch nur selten durch histologische Studien ergänzt worden ist. Daher wird verständlich, daß trotz der immer wieder mitgeteilten klinischen Beobachtungen eine Systematik nach histopathologischen Kriterien nicht zustande gekommen ist. Die ausführliche Darstellung der Pathologie der Mamma von SCHULTZ (1933) im Handbuch der pathologischen Anatomie bringt eine Wiedergabe der Kasuistik bis 1932/33; GÜGL und LANG (1958) handeln die "Makromastie" im Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie von Kaufmann und Staemmler cursorisch ab, ohne auf die Einzelheiten der Pathomorphogenese einzugehen. Eine erste Gliederung nach ätiologisch-klinischen Gesichtspunkten bringt GESCHICKTER (1948) in 'Diseases of the Breast'. Hier werden auch morphologische Gesichtspunkte und die Bedeutung hormonal aktiver Tumoren endokriner Organe berücksichtigt. Eine Zusammenstellung dieser und neuer Beobachtungen über Entstehung und Form der krankhaften Brustdrüsenvergrößerung des Weibes liegt im gegenwärtigen Schrifttum nicht vor. Dagegen war die durch hormonale Einflüsse vergrößerte männliche Mamma, die sog. Gynäkomastie, in den vergangenen Jahren häufig Gegenstand klinisch und morphologischer Erörterungen.

Die vorliegenden Untersuchungen haben daher das Ziel, anhand eigener Untersuchungen eine Übersicht zur Frage der Ätiologie, Pathogenese und Morphologie der krankhaft vergrößerten weiblichen Milchdrüse zu geben.

Terminologisch ist damit eine Mamma zu vertreten, die durch Vermehrung geweblicher Bestandteile des Drüsenkörpers das Regelmaß überschreitet und Besonderheiten der Textur erkennen läßt. Wir bezeichnen eine Milchdrüse, die in dieser Weise krankhaft verändert ist, als 'Makromastie' und lösen von diesem Begriff zunächst alle präjudizierenden Attribute.

II. Zur Entwicklung und Morphologie der Milchdrüse

Das früheste Entwicklungsstadium der Brustdrüse stellt der Milchstreifen (Milchlinie) dar, eine ein- bis zweischichtige, lineare Epithelverdickung an der seitlichen Brustwand. Dieser Streifen erstreckt sich jederseits vom Ansatz der oberen Extremität bis zur gleichseitigen Inguinalfalte und findet sich bei Embryonen von 6 - 8 mm Scheitel-Steiß-Länge. Entgegen REIN (1882) und BERK (1913) finden LUSTIG (1916) und THOELEN (1948) bereits in diesem, namentlich aber im folgenden Entwicklungsabschnitt, eine Vermehrung der anliegenden Mesenchymzellen. Durch Zunahme der Mehrschichtigkeit der Epidermis erhebt sich im pectoralen Abschnitt wenig später die sogenannte "MILCHLEISTE". Aus dieser geht die eigentliche Brustdrüse hervor, während der Milchstreifen normalerweise der völligen Rückbildung anheimfällt, jedoch zum Ausgangspunkt überzähliger Brüste werden kann (DOETSCH 1948), (v. EGDELING 1927), (NEUMANN u. OING 1929). Die sich beim Menschen im Brustgebiet konzentrierenden Epithelverdickungen bilden einen kleinen Zellhügel (10 mm Scheitel-Steiß-Länge), der sich allmählich unter Verdichtung des umliegenden Bindegewebes in das subepitheliale Mesenchym einsenkt 30-40 mm (Scheitel-Steiß-Länge). Bei vergleichender Betrachtung gewinnt man den Eindruck, daß in diesen Grenzzonen eine im Vergleich zum benachbarten Mesenchym zwei- bis dreifache Zellvermehrung und Proliferation von großen Fibroblasten stattgefunden hat. Bei einer Fruchtgröße von 100 - 150 mm Scheitel-Steiß-Länge (Kolbenstadium) bilden sich an den Konturen der Epithelknospen kleine, zellreiche Ausstülpungen, die zapfenförmig in das Mesenchym vordringen. Zu gleicher Zeit tritt eine Verbreiterung der primären, d.h. als Basis der etwa 20 - 25 Sprossen dienenden Anlage ein (BROUHA 1905), (LUSTIG 1916), (THÜLEN 1948).

Die Epithelzapfen sind in der Peripherie kolbig aufgetrieben und zeigen im 5. und 6. Monat unter Auseinanderweichen der zweischichtigen Epithellage die Bildung eines

zunächst spaltförmigen Lumens. Während sich die äußeren Sproßbezirke weiter ausweiten, schreitet die Entfaltung der Lichtung in den Gängen zur primären Anlage hin weiter fort. Durch dichotome und sympodiale Sprossung (HEIDENHAIN 1921), (PFALTZ 1949) an den Drüsenschläuchen und Endstücken nimmt die Entwicklung der epithelialen Anlage der Brustdrüse ihren Fortgang.

Der mesenchymale Anteil, der bereits mit einer Zellvermehrung beim ersten Einsprossen des Epithels reagiert, differenziert sich zu einem besonders gestalteten Hüllgewebe als Wegbereiter für die in die Tiefe wachsenden Epithelzapfen. Unmittelbar unterhalb des M. areolaris wird das den Epithelschläuchen anliegende Bindegewebe locker, zart basophil und zellreich. Diese scheidenartige Umhüllung veranlaßte BERKA (1911), von einem "Mantelgewebe" zu sprechen. Es läßt sich bereits vom 7. Monat und nicht vom 9. Monat an (THÜLEN 1949) nachweisen.

Fast gleichzeitig mit der Entstehung der Lumina in den Sprossen wird das subepitheliale Bindegewebe des späteren Warzenhofes zellreich und beginnt zu wuchern. Dabei kann das Mündungsgebiet der etwa 20 Drüsenschläuche, das Drüsenfeld, wallartig umsäumt werden und im Falle einer gehemmten Weiterentwicklung als angeborene Hohlwarze bestehen bleiben. Bei frühgeborenen Kindern bleibt dieser Zustand bei einer größeren Anzahl bis in die ersten Lebenswochen erhalten. Bei reifen Kindern erhebt sich in den folgenden Monaten bis zur Geburt allmählich das Drüsenfeld, wofür eine weitere Zunahme des Bindegewebes wie auch eine gesamte Vergrößerung der Anlage durch Sprossungsvorgänge verantwortlich ist. Das kollagene Bindegewebe oder Stützgewebe der Mamma liegt in schmalen oder breiten, aufgelockerten Zügen um das Hüllmaterial der einzelnen Drüsen und bildet den gegen das Fettgewebe abgrenzenden und später formgebenden Bestandteil der Brustdrüsen. -- Etwa von der

Mitte der Schwangerschaft an entwickeln sich bei Foeten in der lanugofreien Haut der späteren Brustwarze mehrere freie Talgdrüsen und im Gebiet des Warzenhofes apokrine Drüsen, die *Glandulae areolares* (Montgomery).

Nach der Geburt treten als physiologischer, hormonaler Reiz auf die Mamma des Neugeborenen Absonderungsvorgänge eines Sekretes auf, das als "Hexenmilch" bezeichnet wird. Am 2. - 3. Tag wird eine deutliche Schwellung beider, seltener nur einer Mamma sichtbar, während sich am 4./5. Tag spontan oder durch Pressen Kolostrum aus dem Drüsenkörper entleeren kann. Bei Übertragenen Kindern findet man häufig eine spontane Kolostrumentleerung post partum, wohingegen eine solche bei Frühgeborenen nur selten oder überhaupt nicht festgestellt werden kann.

Der Aufbau des epithelialen Gewebes und sein Wandel während der Absonderungsvorgänge ist seit langem Gegenstand zahlreicher Erörterungen, die sich besonders um die Entstehung und Resorption des kindlichen Brustdrüsensekretes, der sog. Hexenmilch, konzentrieren. Es können vier Stadien unterschieden werden: die Präparationsperiode, die Sekretionsperiode, die Resorptionsperiode und die Involutionsperiode.

Im ersten Stadium beginnen sich die Drüsenschläuche in der Drüsenperipherie zu kleinen alveolären Endsprossen zu erweitern, während sich in den zylindrischen Epithelien Sekret bildet.

Im zweiten Stadium kommt eine floride apokrine Sekretion der sog. Hexenmilch in Gang, wobei die Absonderung so stürmisch verlaufen kann, daß einzelne Epithelien und ganze Zellkomplexe von der Basalmembran losgerissen und in die Lumina eingeschwemmt werden.

In dem dritten Stadium, dem der Resorption, kommt es zur Resorption der wässrigen Bestandteile des Sekretes und damit zu dessen Eindickung.

In der Involutionsperiode als letztem Stadium findet der Umbau der Brustdrüse zu einem kleinem derben Organ statt, in dessen Drüsenschläuchen weder Sekretions- noch Resorptionsvorgänge nachweisbar sind. Die Involution ist bis zum 8. Lebensmonat beendet.

Das Sekret der kindlichen Brustdrüse, die sog. Hexenmilch, ist in der Präparationsperiode von tropfiger, viscöser und eiweißreicher Beschaffenheit, das mit zunehmender Sekretion dünnflüssiger und homogener wird. In der Resorptionsperiode tritt eine Entmischung des fein emulgierten Fettes ein, das von den Drüsenepithelien rückresorbiert und in die anliegenden Blut- und Lymphcapillaren weitergegeben wird. Hier erfolgt auch der Abbau, der nach DABELOW (1957) bis in die axillären Lymphknoten zu verfolgen ist.

Nach Untersuchungen von BÄSSLER (1957) weisen 66 % der Milchdrüsen reif geborener und normal entwickelter Säuglinge bereits am ersten und zweiten Tage nach der Geburt eine deutliche Sekretion auf, die im Verlauf der ersten Woche zunimmt, in der 2. und 3. Woche ihr Maximum erreicht und mit dem klinischen Maximum der Drüsenschwellung (10. - 12. Wochenbettstag, MERZ, bis 19. und 20. Tag PHILIPP) übereinstimmt. 27% der untersuchten Drüsen enthalten in den ersten Tagen lediglich ein aus Sekrettropfen bestehendes und teilweise konfluierendes Colostrum. Da die meisten dieser Säuglinge ein zu niedriges Geburtsgewicht hatten, bedeutet es, daß ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen dem Einsetzen der Hexenmilchsekretion dem Geburtsgewicht und dem Allgemeinzustand des Kindes besteht. Der Kliniker Forssell hat eine lineare Beziehung zwischen Geburtsgewicht und Sekretionsbeginn gefunden: Je niedriger das Geburtsgewicht um so später die Sekretion. Bei Übertragenen und ungewöhnlich großen Kindern (7%) war die Sekretion unmittelbar nach der Geburt voll im Gange.

Als Zeitabschnitt der Sekretionsperiode bei normal- und untergewichtigen Säuglingen ist die 1. - 8. Woche anzugeben. Resorption und Involution beginnen mit erheblichen zeitlichen Unterschieden, wobei letztere in der Regel im 6., spätestens aber im 7. und 8. Monat beendet ist. Exsiccosen und Östrophien werden als häufigste Gründe für die Verzögerung angesehen (BÄSSLER, 1957).

Bis zur Pubertät bildet die Mamma bei beiden Geschlechtern ein kleines ruhendes Organ, das aus schmalen Schläuchen eines kubischen Epithels besteht, das von kollagenem Bindegewebe umhüllt wird. Die Einwirkungen der Sexualhormone in der Reife lösen eine Proliferation des epithelialen Anteils und eine Auflockerung des Mesenchyms der Milchdrüse aus, die zu dem sog. Mantelgewebe (BERKA, 1911) führt. Beim männlichen Geschlecht stehen Sprossungen der Drüenschläuche und Lockerung des Bindegewebes im Vordergrund, wodurch die zumeist vorübergehende, häufig schmerzhafteste, Pubertätsmakromastie ihre Erklärung findet. - Die weibliche Mamma gewinnt unter dem Einfluß der Oestrogene und des Progesterons histologisch die tubulo-acinäre Struktur, das Organ vergrößert sich gewöhnlich und gewinnt unter Einbau von Binde- und Fettgewebe die während der Geschlechtsreife weitgehend konstanten Strukturmerkmale. Deren Architektonik ist vor allem von DABELOW (1957) mit Hilfe von Dickschnitten und im Aufhellungsverfahren aufgezeigt worden und soll für die Beurteilung verschiedener Hyperplasieformen der Milchdrüse in diesen Untersuchungen als Maßstab dienen.

Die Proliferation der Gänge in der weiblichen Mamma beginnt häufig schon vor der Menarche und geht mit einem dichotomen Verzweigungstyp in den großen Gängen einher. Diese werden von kollagenem Bindegewebe umhüllt. Um die Gänge sprossen kleine Adventivknospen, (DABELOW, 1957) die noch keine Läppchen darstellen. Mit Einsetzen der

Menstruation beginnt die lobuläre Differenzierung der Milchdrüse mit Bildung von Lobuli, die nach GESCHICKTER (1948) erst 1-2 Jahre nach der ersten Menstruation beendet ist. Die Ausbildung einer Läppchengliederung hält nach DIECKMANN (1925) und DABELOW (1941) bis etwa zum 30. Lebensjahr an. - Die Rückbildungserscheinungen der Mamma beginnen etwa mit dem 40. Lebensjahr und sind durch ungleichmäßige Struktur der Lobuli und Neigung zu Ektasien und kleinen Cysten gekennzeichnet. Die epithelialen Anteile fallen einer Atrophie anheim, die von einer Vermehrung der mesenchymalen Elemente begleitet wird. Es treten nach der Menopause breite grobfaserige kollagene Bindegewebsfelder und Hyalinisation auf, Befunde, die dem pathologisch-anatomischen Bilde der Fibrosis mammae entsprechen. Übergänge zu pathologisch definierten Formen sind fließend. (GESCHICKTER, 1948), vor allem nach der Menopause.

Im höheren Alter erfährt das Parenchym eine weitere Reduktion bei Vermehrung und Sklerosierung des Mesenchyms. Mit diesen skizzierten orthologischen Vorbemerkungen zur Morphologie der Milchdrüse soll der Rahmen für die folgenden Untersuchungen abgesteckt werden. Denn hypoplastische Vorgänge am Parenchym der Mamma, die zu verschiedenen Zeiten der physiologischen Brustdrüsenentwicklung auftreten können, treffen auf Strukturen, die sich von Jahrzehnt zu Jahrzehnt wandeln. Daher werden auch aus der Sicht der biorhentlichen Morphologie Gewebebilder der Mamma verständlich, die durch krankhafte Wachstumsimpulse ausgelöst werden.

III. Eigene Untersuchungen

1. Sog. Pubertätsmakromastie (virginelle Hypertrophie)

A. Anamnese und klinische Befunde

11 3/4 Jahre altes Mädchen mit asthenischem Habitus, ohne jede Behaarung. Menstruation noch nicht eingesetzt. Keine Stoffwechselstörungen, Leber etwa 1 QF unter Rippenbogen, Funktionsproben normal.

Brustdrüsen bisher beiderseits dem Alter entsprechend und klein. In der rechten Brust wenige Wochen vor der Untersuchung stark schmerzhaft-knotige Schwellung, zugleich Anschwellung der echten axillären Lymphknoten; klinisch Verdacht auf Tuberkulose. Etwa 2-3 Monate später gleichartige Schmerzen in der linken Brust.

Die Probeexcision des hasel- und walnußgroßen, weißen, derben Gewebstückes aus der rechten Brustdrüse ergibt folgenden Befund:

- B. Die histologische Untersuchung des Operationspräparates zeigt eine tubuläre Struktur der epithelialen Drüsenanteile, die aus ektatischen Gängen zusammengesetzt sind. Diese Drüsenschläuche werden von einem mehrschichtigen Epithel umsäumt und besitzen häufig epitheliale in die Lichtung vorragende Knospen. Stärkere Sekretionsvorgänge lassen sich nicht erkennen, hier und da enthalten die Lumina eiweißhaltiges Sekret. Während die größeren Gänge weit, teilweise fast cystisch gestaltet sind, zeigen die Drüsensprossen nur schmale Lichtungen. Diese epitheliale Komponente wird bei dieser Hyperplasieform von bindegewebigen Strukturen ergänzt, die sich als zirkuläre Fasern um die Drüsengänge angeordnet haben. Die inneren Faserlagen sind locker, transparent und gleichen dem sog. Matelgewebe BERKAS. Alle Drüsenröhren werden von Bindegewebe umgeben, auch die peripheren Sprossenbildungen, die in das Fettgewebe vorragen.

Im Hinblick auf die orthologischen Merkmale der weiblichen Mamma im Alter von fast 12 Jahren zeigt diese krankhafte Hyperplasieform den altersgemäßen tubulären Charakter, der durch eine Proliferationsneigung der Gänge und Sprossen und durch die des Epithels gekennzeichnet ist. Damit ähnelt das Bild dieser Form der vergrößerten weiblichen Mamma der sog. Gynäkomastie des Jünglings.

Diese in der Pubertät auftretenden Formen sind als sog. Pubertätsmakromastien bekannt und damit begrifflich auch für die Vergrößerung der männlichen Mamma während der Reife gültig. GESCHICKTER (1948) bezeichnet die Hypertrophie der weiblichen Mamma unmittelbar vor oder nach der Menarche als "virginelle Hypertrophie" mit einem Dominieren der tubulären Strukturen.

Zum Zwecke des Vergleiches dieser Formen mit der in der Reife beim männlichen Geschlecht auftretenden sog. "Gynäkomastie" sei folgende Beobachtung eingefügt:

Ein 17-jähriger Mann bemerkte seit mehreren Monaten eine zunehmende Schwellung der rechten Brustdrüse, besonders unter der Brustwarze, verbunden mit gelegentlich auftretenden Schmerzen. Die histologische Untersuchung des exstirpierten Drüsenkörpers ergibt neben Fettabläppchen eine Proliferation von Bindegewebe mit Einßchluß von Drüsen-schläuchen. Das Mantelgewebe BERKAS ist in unterschiedlicher Breite ausgebildet. Die Lumina der Drüsen sind zumeist eng, teilweise enthalten sie etwas Sekret; Epithelproliferationen sind in diesem Falle gering ausgebildet.

Das histopathologische Bild dieser sog. Gynäkomastie entspricht damit einer zirkumkanalikulären Fibrose mit Epithelproliferationen.

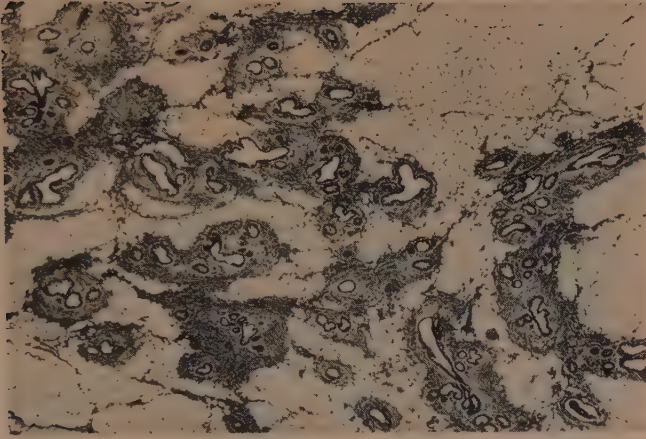


Abb. 1 Virginelle Hyperplasie der Mamma mit proliferierten Milchgängen, Epithelproliferationen und tubulärem Aufbau.
Form., Paraff., HE, Vergr. 16 x

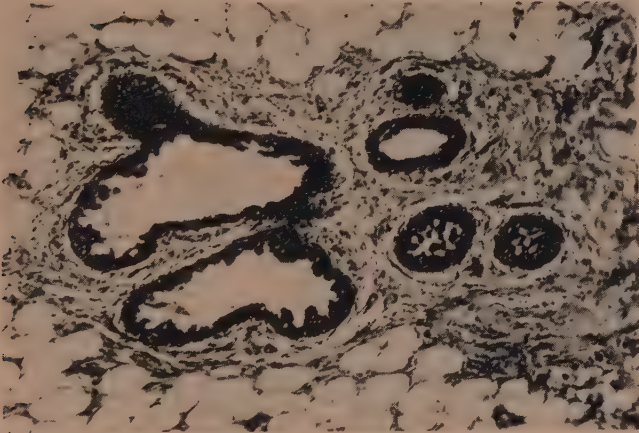


Abb. 2 Ausschnittsvergrößerung zeigt weite Drüsen-schläuche, die von proliferierten Epithelien mit Neigung zu Papillenbildung umsäumt werden.
Form., Paraff., HE, Vergr. 76 x

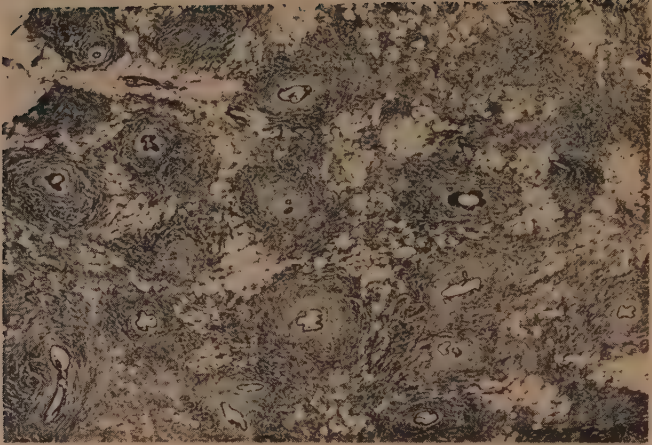


Abb. 3 Sog. Gynäkomastie mit zirkumkanalikulärer
Fibrose und Epithelproliferationen
Form., Paraff., HE, Vergr. 16 x

2. Makromastie bei Disgerminom des Ovars und Nebennierenrinden-Hyperplasie

A. Anamnese und klinische Befunde

Die 35jährige Frau G. wurde am 1.5.1958 unter der Diagnose "apoplektischer Insult" komatös zur stationären Behandlung eingeliefert. Entsprechende (der) neurologischen Ausfälle ließen sich nicht nachweisen. Blutzucker im Venenblut 60 mg%. Unmittelbar nach Injektion von Glukoselösung war die Patientin voll ansprechbar. -

Oktober 1957 bis Januar 1958 wegen Verdachts auf Lungentuberkulose in einem Tuberkulosekrankenhaus wegen eines rundlichen Verdichtungsbezirks im linken Unterfeld der Lunge, der auf tuberkulostatische Therapie nicht reagierte und zuletzt als Metastase eines noch unbekannten malignen Tumors angesehen werden mußte. - Seit etwa Anfang März 1958 häufig Heißhunger, verbunden mit starkem Kribbeln an den Lippen, der Zunge und dem Gaumen. Seit Mitte April 1958 häufig schwindelig, mitunter verwirrt und ziellos in der Wohnung umhergegangen und unsinnige Dinge getan. Wieder bei Bewußtsein sei ihr zumute gewesen, als habe sie alles geträumt.

In den letzten Tagen vor der Einweisung Zustände von Bewußtlosigkeit. Seit etwa vier Wochen sei das Gesicht geschwollen, vor allem die Nase. Auch Hände und Füße erschienen ihr etwas dicker. Die Periode seit Januar 1957 sehr schwach, aber regelmäßig. Die Patientin befand sich bei der Aufnahme in gutem Allgemeinzustand. Der Kreislauf war ausgeglichen, der kardiale Befund unauffällig. Blutdruck 145/80 mm Hg. Es wurden folgende Befunde erhoben: Etwas gedunsenes Gesicht; geringe diffuse Struma ohne Schwirren. Unter einer reizlosen Narbe nach unterem Medianschnitt (wahrscheinlich Zustand nach Myomexstirpation 1953) wird größerer weicher indolenter Tumor im Unterbauch tastbar. Blutsenkung

11/32 mm nach Westergren. Im Urin wenig Leukozyten und Bakterien; Rest-N normal. Röntgenologisch im Mittelgeschoß der linken Lunge scharf begrenzter Rundherd. Skelettaufnahme zeigt keine herdförmigen Veränderungen. Bei Vollkost traten in den folgenden Tagen wiederholt komatöse Schockzustände auf, die durch Traubenzuckerinjektionen jeweils sofort behoben werden konnten. Die Nüchternwerte des Blutzuckers lagen zumeist zwischen 80 und 40 mg/100 ccm. Am 7.5.1958 wurde eine Laparatomie durchgeführt, bei der ein großer, dem rechten Parametrium angehöriger, inoperabler Tumor mit Peritonealmetastasen gefunden wurde. Die Probeentnahme eines Tumorstückes zeigte histologisch ein szirrhöses Karzinom, möglicherweise vom Ovarium ausgehend. Die Zunahme der hypoglykämischen Erscheinungen machte von Ende Mai 1958 auch nächtliche Gaben von je 30 g Traubenzucker (22, 2 und 6 Uhr) erforderlich. Die Kost wurde dabei eiweißreich gehalten. Dennoch lagen die Blutzuckerwerte morgens durchschnittlich bei 50 mg %. Behandlungsversuch mit Zytostatika (180 mg Thio-Tepa) und 7,2 g Endoxan) wurde wegen zunehmender Leukopenie abgebrochen. Am 7.8.1958 wurde die Patientin versuchsweise nach Hause entlassen. Sie nahm dort regelmäßig kleine Mahlzeiten zu sich, auch nachts; trotzdem mußte sie der Hausarzt wiederholt wegen hypoglykämischen Schocks, zumeist in den frühen Morgenstunden, mit Traubenzuckerinjektionen behandeln. Die Pat. nahm in dieser Zeit 13 kg an Gewicht zu. Bei der Wiederaufnahme am 18.10.1958 fielen akromegale Veränderungen auf. Die Vergrößerung von Fingern, Nase, Kinn, Lippen und Ohren waren ausgeprägt und eindrucksvoll auch die große Lingua plicata. Röntgenologisch erschien die Sella turcica nicht aufgeweitet. Der Augenhintergrund war regelrecht. Die Struma war inzwischen

gewachsen, darüber hinaus war eine gewisse Verhärtung der Epidermis festzustellen, wobei die Subcutis nicht verhärtet erschien. Auch fand sich am Stamm und an den proximalen Bezirken der Extremitäten eine Vielzahl von kleinen bis linsengroßen, weichen und gestielten Warzen. Im Bereich des gesamten Unterbauches konnte man nunmehr den großen Tumor tasten. Aus dem Introitus vaginae ragte ein nekrotisch zerfallender Tumor heraus. In den Lungen fanden sich röntgenologisch zahlreiche Rundherde. Die Neigung zu hypoglykämischen Schocks wurde ausgeprägter. Die stets sehr niedrigen Blutzuckerwerte lagen morgens wiederholt bei 25 mg/100 ccm. Am 18.12.1958 trat der Exitus letalis in einem nicht mehr beeinflussbaren hypoglykämischen Schock ein.

Sektionsprotokoll*)

(gekürzt wiedergegeben):

Etwa apfelgroßes Disgerminom des rechten Ovariums mit kleinkernigen, chromatinreichen, netzförmig und alveolär angeordneten Tumorzellverbänden (histol.) in einem lockeren Gitterfasergerüst. Knotige Metastasen im Peritoneum des Douglas'schen Raumes, in der Vaginalwand, in der Cauda pancreatis und subpleural in beiden Lungen.

Zeichen der hormonellen Stimulation und Entwicklung akromegaler Züge:

Hyperplasie der eosinophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen, adenomatöse Hyperplasie der Zona fasciculata der Nebennierenrinde, Struma colloides nodosa, Makromastie der Mammae mit ungewöhnlicher intrakanalikulärer Papillomatose.

*) Herrn Professor Dr. Nordmann, Hannover, danken wir für die Einsichtnahme in klinische Befunde und in das Sektionsprotokoll des Patholog. Instituts Hannover.

Fleckförmige Pigmentation der Gesichtshaut, multiple Hautwarzen. Geringgradige Lipoidose der Aorta und der Aa. coronariae. Ödem des Gehirnes. Akutes Emphysem der Lungen. Strangförmige Pleura-
verwachsungen. Rechtseitige Hydrosalpinx, kirschgroßes Ovarialkystom, links.

B. Histologische Untersuchung der Brustdrüsen und der Schweißdrüsen:

Die an zahlreichen Stellen feingeweblich untersuchte Mamma weist in den Randgebieten des Drüsenkörpers lobuläre Strukturen auf, die von Binde- und Fettgewebe umgeben sind. Während nur in wenigen äußeren Drüsengebieten ein Bild vorliegt, das man als altersentsprechend bezeichnen darf, werden die größten Teile der Milchdrüse von pathologischen Umbauvorgängen beherrscht. Am stärksten sind die großen Milchgänge bis zur Mamille betroffen, ferner die diesen Gängen benachbarten Drüsengebiete, deren gemeinsames pathologisches Merkmal eine diffuse Papillometose darstellt: Die orthologisch gleichmäßige Epithelbedeckung der großen und kleinen Milchgänge ist durch eine Proliferation des Epithels ersetzt und in den am weitesten umgestalteten Gebieten durch Papillen mit einem wechselnd breiten gefäßführenden mesenchymalen Anteil. Eine intensive Wachstumsneigung macht verständlich, daß die Lichtungen der Gänge weitgehend oder völlig von diesen Papillen ausgefüllt sind und auf diese Weise das makkaroniartige tubuläre Bild makroskopisch hervorgerufen. (Abb. 4). So sind die zentralen Mammabezirke völlig umgestaltet und zeigen die in Abb. 5 dargestellten Papillen innerhalb der Gangsysteme. Das Mesenchym ist zu schmalen Septen komprimiert und enthält nur hier und da kleine Zysten oder Reste von Drüsenläpochen. Im übrigen umgeben dicht liegende kollagene Fibrillen, Arterien und Venenäste,

entzündliche Reaktionen fehlen. In den Randschichten des "Umbaugebietes" wird deutlich, in welcher Form sich der Übergang von tubulärer zu lobulärer Struktur vollzieht. Die Milchgänge und die Drüsensprossen erweitern sich zu kleinen Cysten, die von einem lockeren Mantelgewebe umhüllt sind. Man findet gleichzeitig Epithelwucherungen und die Neigung zur Papillenbildung in den größeren Gängen. Je stärker diese Vorgänge voranschreiten, desto mehr werden die Epithelsprossen der umgebenden Lobuli atrophisch, so daß schließlich ein Drüsenparenchym resultiert, das lediglich aus großen teils ektatischen Tubuli besteht (Abb. 6). Man erkennt darin gewissermaßen einen rückläufigen Wachstumsvorgang der normalen Drüsendifferenzierung, die durch den hormonal gesteuerten physiologischen Umbau der tubulären zur lobulären Struktur während der Entwicklung gekennzeichnet ist. Im vorliegenden Falle kann im umgekehrten Sinne ein Wiedererlangen des tubulären Charakters der bereits lobulär differenzierten Milchdrüse beobachtet werden. Dieser Wandel geht mit der beschriebenen papillären Proliferation in den neu entstandenen Drüsenschläuchen einher und ruft in den "ältesten" Umbaugebieten das Bild einer kanalikulären Papillomatose hervor. Diese stellt eine im einschlägigen Schrifttum (SCHULTZ, 1933; GESCHICKTER, 1948) bisher nicht bekannte Sonderform der Makromastie dar, die auf ungewöhnliche hormonale Impulse eines endokrin aktiven Ovarialtumors zurückzuführen ist.

Ähnliche Ektasien und Proliferationen konnten in den axillären Schweißdrüsen beobachtet werden, die umfangreiche Polster bilden. Auch hier treten Epithelwucherungen hervor, die als kleine zirkuläre Papillen die Drüsenschläuche umgeben (Abb. 9).

Diese Gewebsreaktionen entsprechen den beschriebenen Veränderungen in der Mamma und finden sich in gleicher Form auch in den MONTGOMERY-schen Drüsen des Warzenhofes. Die enge embryologische Verwandtschaft dieser Drüsen macht die Ansprechbarkeit auf gleiche hormonale Einflüsse und die Ähnlichkeit des entstandenen Gewebsbildes verständlich (Abb. 7).

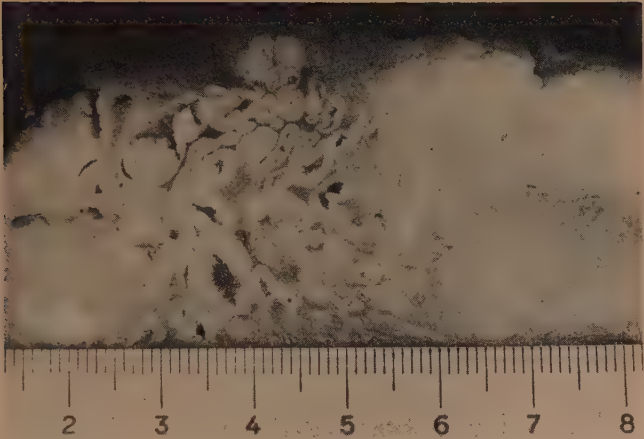


Abb. 4 . Makromastie mit intrakanalikulärer Papillomatose und Ektasie der Milchgänge. Makroskopisch nach Form.-Fix.



Abb. 5 Makromastie - Drüsenumbau mit lobulären (linke Bildhälfte) und überwiegend tubulären Strukturen (rechte Bildhälfte). Beginnende Papillomatose. Form. Paraff. HE, Vergr. 16 x

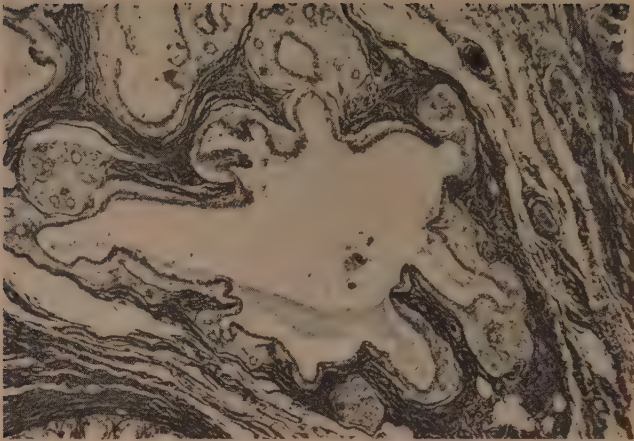


Abb. 6 Drüsenfeld mit ektatischem Gang und Endstücken sowie Zeichen der Sekretion, starke Durchsaftung des Mantelgewebes. Form., Paraff., HE, Vergr. 90 x

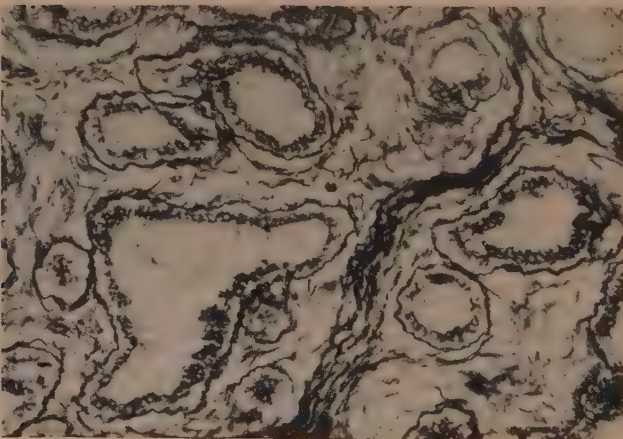


Abb. 7 Darstellung des Golgi-Feldes ektatischer und sekretorisch aktiver Drüsenzellen in erweiterten Endstücken. Form., Paraff. Gomori 225 x



Abb. 8 Makromastie mit intrakanalikulärer
Papillomatose
Form, Paraff., PAS, Vergr. 16 x



Abb. 9 Proliferation und Ektasie der
axillären Schweißdrüsen mit intrakana-
likulärer Papillenbildung bei Makro-
mastie.
Form., Paraff., PAS, Vergr. 16 x

3. Makromastie bei Cushing-Syndrom

A. Anamnese und klinische Befunde:

Mit 19 Jahren erkrankte Frau R.B. mit rotem Vollmond-
gesicht, Stammfettsucht, Striae rubrae distensae,
die auch auf den knotig vergrößerten Mammæ bestanden;
Hypertonus um 160/110 RR, mäßiggradige Osteoporose,
verminderte Glukosetoleranz.

Da eine Hypophysenbestrahlung mit einer Herddosis
von 5100 r nur vorübergehende subjektive Besserung
brachte, das Krankheitsbild aber unbeeinflusst blieb,
erfolgte 3 Monate nach dem letzten Klinikaufenthalt
erneute stationäre Behandlung.

Die Untersuchung des Steroidstoffwechsels führte
zur klinischen Diagnose eines Nebennierenrinden-
adenoms.-

Bei der Epinephrektomie rechts kam eine makroskopisch
unauffällige Nebenniere zur Darstellung. Bei Frei-
präparation erwies sich das Organ in situ jedoch als
verkleinert, so daß auch das Vorliegen einer kontra-
lateralen Atrophie in Erwägung gezogen wurde. Ein
Schnellschnitt rechtfertigte den Eingriff.

Nach komplikationslosem Verlauf erfolgte Exitus
subitus am 9. Tag post operationem beim ersten Auf-
stehen. -

Sektionsdiagnose*) (gekürzt wiedergegeben):

Thrombembolie in großen Lungenarterienästen bds. bei
Thrombose der Vena saphena magna links oberhalb einer
Venaesectionsstelle. -

*) Untersuchungsgut der hypertrophierten Brustdrüsen
wurden uns dankenswerterweise von Herrn Professor
Dr. Kracht, Hamburg, zur Verfügung gestellt. Die
klinischen Angaben und morphologischen Befunde der
Nebenniere sind der Arbeit v. Kracht I.u.I.
Virch. Arch. path. Anat. 333, 1-9 (1960) entnommen.

Cushing-Syndrom: hochgradige Stammfettsucht, Striae distensae der seitlichen Bauchhaut, Vollmondgesicht, stärkergradige Osteoporose der Rippen, des Brustbeines und der Wirbelkörper. Zustand nach totaler Adrenalektomie, rechts.

Blutige Durchtränkung kranialer Anteile der Nierenfettgewebetskapsel rechts.

Multiple kleine Rindenadenome in atrophischer linker Nebenniere. Extreme Hyperplasie der Drüsenkörper beider Mammae. Hypophyse, Schilddrüse, Pankreas, Ovarien und Uterus makroskopisch ohne Befund.

Nebennieren:

Makroskopisch: Beiderseits gegenüber der Norm etwas verkleinert und an Gewicht vermindert, rechts 3,1 g, links 3,2 g.

Histologisch: Bilaterale, kleinknotige Adenomatose der Nebennierenrinde. Inaktivitätsatrophie des eigentlichen Nebennierenrindengewebes beiderseits.

B. Histologische Untersuchung der Mamma:

Das Drüsengewebe zeigt einen lobulären Aufbau und besteht aus etwa gleichmäßig gestalteten Acini, deren Sprossen von einem kubischen Epithel ausgekleidet sind. Sekretionsvorgänge treten nicht hervor, es fehlen ebenfalls cystische Ektasien. Die Drüsenfelder liegen bemerkenswert dicht und sind von kollagenen Fasermänteln umhüllt. - Das Bemerkenswerte am Gewebsbild ist die ungewöhnliche Vermehrung eines mukoiden transparenten Gewebes, das Drüsen und Gefäße umgibt (Abb. 10). Diese Bestandteile des Organes liegen teilweise scharf begrenzt, zum anderen konfluierend zwischen dem Parenchym und enthalten wenige Mukopolysaccharide. Dagegen läßt sich ein lockeres Gitterfasernetz darstellen. Die geringe Färbbarkeit spricht für einen starken Wassergehalt des Gewebes, der das

gesamte Organ vergrößert und zu dem imponierenden Bild der Makromastie Anlaß gab. Proliferationen des epithelialen Anteils oder des Mesenchyms liegen in diesem Falle nicht vor. Es handelt sich hierbei um Auswirkungen einer besonderen Einlagerung eines flüssigkeitsreichen Gewebes, das morphologisch dem sog. Mantelgewebe BERKAS entsprechen könnte. Aber dieses umhüllt zum Beispiel in der Mamma der Neugeborenen, bei jungen Frauen, bei Fibroadenomen und bei Gymäkomastie unmittelbar die Drüsenläppchen und Gänge und verdichtet sich nach außen, wo es in das kollagene Bindegewebe übergeht. Im vorliegenden Falle werden die Drüsenläppchen von einem faserdichten Mesenchym umgeben, das erst außen, interlobulär, in die besondere mukoide Komponente des Stromas übergeht. Es liegen damit histotopisch umgekehrte Verhältnisse wie in den genannten Fällen vor, wodurch die Besonderheit dieser Mesenchymkrankheit der Milchdrüse unterstrichen wird. -

Pathogenetisch lassen sich diese Veränderungen durch eine gesteigerte Permeabilität der Gefäße erklären, durch die offenbar unter hormonalem Einfluß Bestandteile des Blutplasmas in das Bindegewebe eintreten.

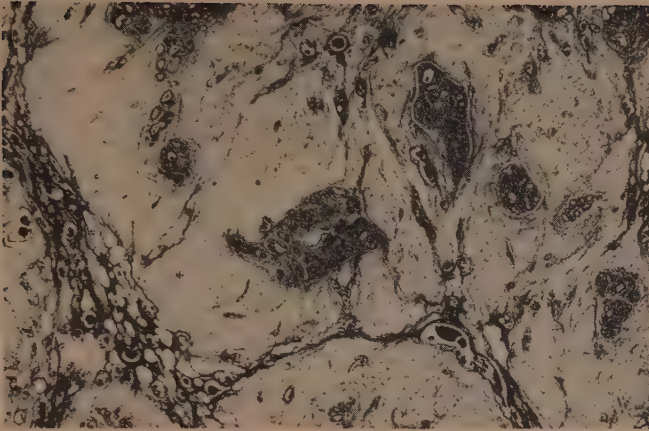


Abb.10 Makromastie durch mukoide Aufquellung
des interlobulären Mesenchyms bei
Cushing-Syndrom.
Form., Paraff., HE, Vergr. 16 x

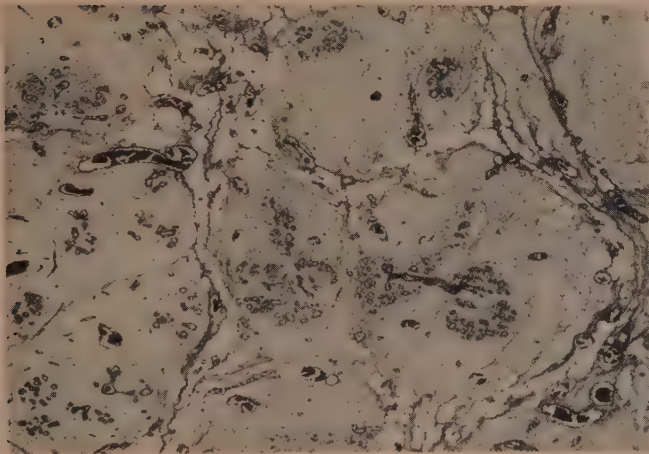


Abb.11 Aufquellung des inter- und intralobu-
lären Mesenchyms der Mamma bei Cushing-
Syndrom.
Form. Paraff., HE, Vergr. 16 x

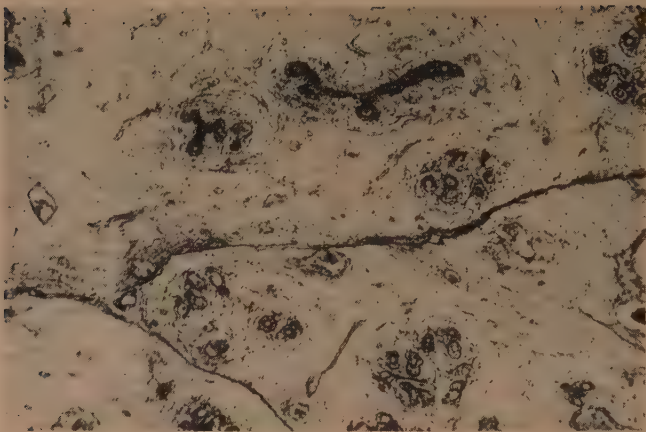


Abb.12 Ausschnitt aus Randpartie der Mamma
mit hochgradiger Aufquellung des
Mesenchyms.
Form. Paraff. Gomori 90 x

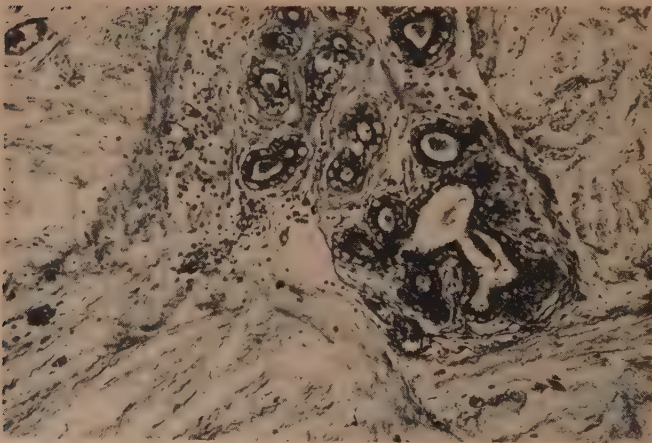


Abb.13 Läppchenausschnitt mit Zellinfiltraten
aus Lymphozyten und Plasmazellen;
PAS-positives Sekret in den Endgrosen.
In der Umgebung starke Auflockerung des
Mesenchyms.
Form. Paraff. HE, Vergr. 225 x

IV. Tabellarische Übersichten bekannter Makromastieformen

1. Sog. Pubertätsmakromastie

Nr.	Autor	Alter	Entwicklungs- beginn d.Ma- kromastie in Lebensjahren	Ablatio	Morphologie	Bes.Befunde
1	Schüssler 1892	16	16	+	<u>Ma:</u> re.frauenkopfgroß li.zweimannskopfgroß <u>Hi:</u> Groblappiger Drüsenbau; teilweise Drüsenanteil stark, teils sehr spärlich.	
2	Rottmann 1896	15	15	-	<u>Ma:</u> enorme Hypertrophie mit Überwiegen von rechter Seite	
3	Bartel 1900	14	11	+	<u>Ma:</u> beidseitig kindskopfg. <u>Hi:</u> Teils Bindegewebe, teils drüsige Anteile, keine Acini nachweisbar.	Hypertrophie begann mit 11 Jahren nach schwerer Pneumonie.
4	Kirchheim 1902	15	15	+	<u>Ma:</u> re. mannskopfgroß li. frauenkopfgroß <u>Hi:</u> Bindegewebe überwiegend Drüsengew.Acini fehlen.	
5	Pflanz 1902	30	14	-	<u>Ma:</u> li. frauenkopfgroß re. kindskopfgroß	Schon mit 15 J.besaßen Mammae heutige Größe.
6	Erdheim 1913	13	12	-	<u>Ma:</u> beids.mannskopfgroß <u>Hi:</u> -	
7	Gussew 1913	25	15	-	<u>Ma:</u> beids.stark vergrößert	
8	Blond 1921	17	13	+ eins.	<u>Ma:</u> re. fast mannskopfgroß <u>Hi:</u> Hyperplasie aller Ge- webselemente; virg.Typ.	
9	Keyser 1921	15	14	+	<u>Ma:</u> re. fast frauenkopfgroß li. übermannskopfgroß <u>Hi:</u> fibroepitheliale Hyper- trophie mit Anzahl von Fibroadenomen und Zysten.	
10	"	21	14	+	<u>Ma:</u> beids.frauenkopfgroß <u>Hi:</u> hauptsächl.Fettgewebe mit einzelnen Bindegewebszügen, die ausgezogene Acini ent- halten.	

Nr.	Autor	Alter	Entwicklungs- beginn d.Ma- kromastie in Lebensjahren	Ablatio	Morphologie	Bes.Befunde
11	Greig 1922	14	14	-	<u>Ma:</u> beids.kindskopfgröÙ <u>Hi:</u> fibröses Gewebe mit drüsigen Anteilen	Tod infolge Sepsis der ent- zündeten linken Mamma.
12	Heyn 1923	17	14	+	<u>Ma:</u> re.übermannskopfgr. li.fast frauenkopfgr. <u>Hi:</u> Hypertrophie der fi- broepithelialen An- teile, kein Fettge- webe.	
13	Hübener 1923	14	13	+	<u>Ma:</u> beids.frauenkopfgr. <u>Hi:</u> Vermehrung des Drü- sen-u.besonders des Bindegewebes	
14	Chlaponina 1925		14	-	<u>Ma:</u> progressives Wachs- tum d.li.Mamma. <u>Hi:</u> -	Gravidität mit 24 brachte weite- re Hypertrophie. Röntgenologische Vertiefung der Sella turcica.
15	Frommel 1926	19	17	+	<u>Ma:</u> re.überkindskopfgr. li.mannskopfgröÙ <u>Hi:</u> fibröse Hyperpl. mit fibroadenoma- tösen Neubildungen.	Menarche mit 17 J.
16	Wolowelsky 1926	20	16	Plastik	<u>Ma:</u> beids.überkindskopfgröÙ <u>Hi:</u> Bindegewebe über- wiegt Drüsengewebe.	Menarche mit 13 J.Mit 16 bliet Regel 2 Monate aus; in d.Zeit beginnt Hypertr.
17	Plummer 1927	20	17	+	<u>Ma:</u> beids.mannskopfgr. <u>Hi:</u> teilweise D-Gänge u.Acini in binde- gewebigen Septen, meist aber Fettgew.	Menarche mit 17 J.
18	Alexander 1929	13	13	+	Beids.frauenkopfgr.	re.3,75 kg li. 3 kg
19	Maliniak 1934	20	14	eins.Plastik	<u>Ma:</u> re.Mamma doppelt so groÙe wie normale li. <u>Hi:</u> -	
20	"	23	16	Plastik	<u>Ma:</u> li.kindskopfgröÙ re.2/3 d.GröÙe v.li. <u>Hi:</u> multiple Fibrome u. Zeichen der Hypertr.	

Nr.	Autor	Alter	Entwicklungs- beginn d.Ma- kromastie in Lebensjahren	Ablatio	Morphologie	Bes.Befunde
21	Maliniak 1934	18	-	Plastik	<u>Ma:</u> re.kindskopfgroß li.Mikromastie <u>Hi:</u> -	linke Brustseite unterentwickelt, Pectoralis fehlt.
22	Wakeley 1934	16	14	+	<u>Ma:</u> beids.zweifrauen- kopfgr.Mammae <u>Hi:</u> diff.Hypertrophie aller Gewebe; einige kleine Adenome im Drüsengewebe.	Später Mutter von 3 gesunden Kindern.
23	"	15	13	+	<u>Ma:</u> beids.überkinds- kopfgroß <u>Hi:</u> diffuse Hypertrophie aller Gewebe.	
24	"	17	14	+	<u>Ma:</u> beids.zweifrauen- kopfgroß <u>Hi:</u> diffuse Hypertro- phie sowie mehrere kleine u.2 größere Adenome.	
25	"	18	14	+	<u>Ma:</u> beids.frauenkopfgr. <u>Hi:</u> diffuse Hypertrophie	
26	Baines 1937	14	13	+	<u>Ma:</u> beids.kindskopfgr. links etwas größer. <u>Hi:</u> Diff.Hypertrophie, Überwiegen des Binde- gewebes, sehr wenig Fettgewebe.	
27	Lajos 1938	12	12	Plastik	<u>Ma:</u> beids.Kleinkindskopf- groß. <u>Hi:</u> -	Nach Plastik wieder Hypertr. Dann Menarche mit Verkleinerung der M.
28	Daniel 1940	12	12	+	<u>Ma:</u> beids.Frauenkopfgr. <u>Hi:</u> Hypertr.d.Bindegew. u.d.Drüsenanteile	
29	Milco 1940	12	11	-	<u>Ma:</u> re.kindskopfgroß li.etwas kleiner	Testosterontherapie läßt M.abschwellen, aber Stimme wird tief.
30	Kickelhain 1941	16	16	+	<u>Ma:</u> beids.frauenkopfgr. <u>Hi:</u> Hyperplasie von Drüsen-u.Bindegewebe	

Nr.	Autor	Alter	Entwicklungs- beginn d.Ma- kromastie in Lebens,jahren	Ablatio	Morphologie	Bes.Befunde
31	Geschickter 1943	15	14	Plastik	<u>Ma:</u> beids.frauenkopfgr. <u>Hi:</u> Hyperplasie d.lobu- lären Gewebes	
32	Leanneney 1945	14	11	-	<u>Ma:</u> beids.frauerkopfgr. <u>Hi:</u> -	
33	"	13	11	-	<u>Ma:</u> starke doppels.Hypertr <u>Hi:</u> --	Hormontherapie erfolgreich
34	"	16	15	-	<u>Ma:</u> starke doppels.Hypertr <u>Hi:</u> -	Hormontherapie erfolglos.
35	Gillespie 1949	12	12	+	<u>Ma:</u> li.kleinkindskopfgr. <u>Hi:</u> Vermehrung des Drü- sen-u.bes.des Binde- gewebes, keine Acini.	
36	Conolly 1955	15	13	+	<u>Ma:</u> beids.über mannskopf- groß <u>Hi:</u> Bindegewebe überwiegt Drüsenanteil bei wei- tem, Anzahl von Fibro- adenomen.	
37	Koechlin 1958	15	15	+	<u>Ma:</u> beids.mannskopfgr. <u>Hi:</u> Vermehrung von Drü- sen-u.Bindegewebe	
38	Gross 1963	14	11	+	<u>Ma:</u> beids.übermannskopf- groß <u>Hi:</u> in erster Linie Hyper- plasie d.interlobul. Binde-Stützgewebe.	

Graviditätsmakromastie

Nr.	Autor	Alter	Para	Entwicklungs- beginn d. Ma- kromastie in Monaten d. Gravidität	Ablatio	Morphologie	Bes. Befunde
1	Schüssler 1892	31	o	4.-5.	-	beidseitig mannskopfgroß, links etwas größer	post partum stär- kere Verkleine- rung innerh. v. 10 Monaten
2	Zweifel 1894	-	-	1.-6.	-	<u>Ma:</u> beids. mannskopfggr.	
3	Herczel 1894	29	o	2.	-	Accessorische Mamma von 1 Faustgr. in Achsilla li.	1/2
4	Symens 1901	-	-	-	+	-	
5	Zarukow 1901	22	I	5.	-	beids. frauenkopfggr.	
6	Grasmück 1901	18		2.	-	<u>Ma:</u> beids. übermannskopfggr.	Volumenabnahme post partum
7	Zarukow 1901	36	8	5.	-	eins. rechts mannskopfggr.	Rückbild. zu norm. Größe n. 10 Mtn.
8	Donati 1900	19	o		-		
9	Dietel 1902	35	8	-	+	beids. frauenkopfgroß <u>Hi:</u> Meist Drüsengewebs- zunahme mit Binde- gewebsvermehrung. Zahl d. Gänge erhöht, Lumen erweitert; hohes Zylinderepithel. In Drüsenzellen u. Gängen zahlr. Fett- tröpfchen.	
10	Engländer 1904	36	2			eins. rechts mannskopfggr.	
11	Routier 1904	22	o	4.	+	eins. rechts mannskopfggr. <u>Hi:</u> Starke Zunahme von Drüsengewebe u. Stroma	
12	Ward 1907	21	1		+	<u>Ma:</u> beids. Hypertr. re. stärker <u>Hi:</u> Starke Vermehr. d. Drü- sentubuli, die in bindegewebige Rahmen eingebettet. Fett- u. Bindegew. nur gering.	postoperativ nach 36 Std. Ausstoßung eines 4-Mte-Foet

Nr.	Autor	Alter	Para	Entwicklungs- beginn d.Ma- kromastie in Monaten d. Gravidität	Ablatio	Morphologie	Bes.Befunde
13	Wisshaupt 1908	28	2	5.	+	<u>Ma:</u> beide Mammae über- mannskopfgroß	1.7.Mt.wegen schlechten Zu- stands Operation, da bei vorheriger Schwangersch.wegen gl.Zustands Ein- leitung einer Frühgeburt.
14	Erdheim 1913	22	0	schon i.Puber- tät verstärkt in Gravidität	-	<u>Ma:</u> beids.übermanns- kopfgroß	künstl.veranl. Abort Mens 3 Access.Mamma oberh d.li.Mamma
15	"	23	1	in 2.Gravid.ver- stärkt wachsend	-	<u>Ma:</u> jetzt beids.zwei- mannskopfgroß <u>Hi:</u> siehe Aufzeichnung	Einleitung eines Abortus wegen schlechten Allge- meinzustandes. Substanzverringe- rung d.Mammae post ab.
16	Schlesinger 1913	17	-	1.	-	<u>Ma:</u> beids.starke Hypertrophie	
17	Freund 1913	33	4		-	<u>Ma:</u> beids.frauenkopfgr.	Post partum so starke Volumenab- nahme, daß sich Op.erübrigte
18	Huguie 1914	24	0		+		künstl.Abort,trotz Abschwellung blei- ben tumorverdächt. Knoten-Ablatio.
19	Holz 1915	20	-	6.Woche	+	<u>Ma:</u> beids.zweimannskopfgr. <u>Hi:</u> Drüsenkörper nicht v. d.Norm abweichend.Drü- sengänge zeigen ein- fache Epithelschicht. Die meisten Kanäle eng und sekretfrei.	
20	Köhler 1919	26	0	7.	-	<u>Ma:</u> li. frauenkopfgroß re. mannskopfgroß	1) Rückbildung post partum. 2) Versprengte Mamma i.Achselgegend
21	Mayer 1920	27	2			<u>Ma:</u> li.Mamma stark ver- größert	
22	Keyser 1921	31	0		+	<u>Ma:</u> beide Mammae manns- kopfgroß <u>Hi:</u> meist Bindegew.mit kl.Parenchyminseln. Teilweise Durchsetzung von Adenomen.	

Nr.	Autor	Alter	Para	Entwicklungs- beginn d.Ma- kromastie in Monaten d. Gravidität	Ablatio	Morphologie	Bes.Befunde
23	Aymerich 1926	30	3	2.-3.	-	<u>Ma:</u> starke beids.Hyp.	Künstl.Abort 1.3. Monat, danach restitutio ad integrum
24	Ghosh 1926	17	o	4.-6. post partum	+	<u>Ma:</u> beids.mannskopfgr. re.etwas stärker	
25	Fritzwilliams 1923	27	o	2.	-	<u>Ma:</u> beide Mammae stark vergrößert, sie fühlten sich knotig und derb an.	Im 5.Monat Spon- tanabort. 2 Jahre später Mammae noch relativ groß, aber weich und elastisch.
26	Jellinghaus 1933	41	2		+	<u>Ma:</u> stark vergr. Mamma li.	Gangrän-Sepsis- Operation - Exitus post partur
27	Jäämerie 1948	30	o	3.	-	<u>Ma.:</u> beids.kindskopf- groß	
28	Burslem 1952	27		2.	+	<u>Ma:</u> re: mannskopfgr. li: frauenkopfgr.	
29	"	-	3	2.-3.	-	<u>Ma:</u> beids.fast 2-manns- kopfgr groß	6 Wochen post partum Verkleinerg. Re.mannskopfgr. aber beschwerdefrei
30	Zeitlhofer 1954	31	o	5.	-	<u>Ma:</u> Mamma li.stark vergrößert <u>Hi:</u> faustgr.Tu.aus li.M.zeigt sich als Mamma aberrata mit typ.Parenchym	
31	Williams 1957	31	o	1.	+	<u>Ma:</u> beids.kürbisgr.M. <u>Hi:</u> dicke Bindegewebs- septen mit prolif. Drüsengewebe; ver- einz.fibroadenoma- töses Gew.	Bei erneuter Grav. im 4.Mt.starke Entwicklg.v.axil- lären Mammae re.+ li. Operation - normaler Partus
32	Blaydes 1958	23	1	2.	+	<u>Ma:</u> beids.mannskopfgr. <u>Hi:</u> Hyperplasie einer mamma lactans.	
33	Lewison 1960	18	o	6.	-	<u>Ma:</u> beids.mannskopfgr.M. <u>Hi:</u> chron.Abszess;mamma lactans.Hyperplast. axillärer Lymphknoten.	Normale Geburt Nach 2 u.5 Jahr. Grav.mit starker M.-Hypertroph. 3 Monate nach letztem Partus
34	"	20	o	4.	-	<u>Ma:</u> li.Mamma frauenkopfgr. <u>Hi:</u> Bindegew.u.Drüsenan- teile stark vermehrt.	normale Mammae 6 Mte.post partum(Mammae)

Nr.	Autor	Alter	Para	Entwicklungs- beginn d.Ma- kromastie in Monaten d. Gravidität	Ablatio	Morphologie	Bes.Befunde
35	Nolan 1962	22	3	4.	+	<u>Ma:</u> beids.übermanns- kopfgroße Mammae. <u>Hi:</u> Glanduläre Hyper- plasie wird vom Bindegew.noch über- troffen.Ödem.Manche Gebiete adenofibro- matös.	
36	Ramsden 1963	20	0	3.	+	<u>Ma:</u> beids.übermannskopf- große Mammae. <u>Hi:</u> Drüsengewebsver- mehrung und in ge- ringerem Ausmaß das interlobuläre Binde- gewebe.	
37	Knoll 1964	25	1	-	+	<u>Ma:</u> beids.mannskopfgroß	

Makromastie bei verschiedenen Grundleiden

Nr.	Autor	Alter	Entwicklungs- beginn d. Hyper- trophie i. Le- bensjahren	Ablatio	Morphologie	Bes. Befunde
1	Fritzwiliams 1700	23	23	-	<u>Ma:</u> re. "40 pound" li. "64 pound" <u>Hi:</u> "Nichts anderes war zu sehen, was auch nicht in den gesün- desten Mammæ vor- handen ist."	6 Monate zuvor Aufhören der Menses. 2 Monate später Auftreten von Hautulcera, Sepsis- Exitus.
2	Paterson 1895	31	22	+	<u>Ma:</u> einseitig starke Hypertrophie links <u>Hi:</u> -	In 9 Jahren zunehmende zuletzt starke Hypertr.
3	Fraenkel 1898	30	30	-	<u>Ma:</u> li. mannskopfgröÙ re. kleinfrauenkopfgr. <u>Hi:</u> -	Amenorrhoe vom 22. bis 30. Jahr. Wiederauftrete schwacher Blutung und schnelle Mammahypertr.
4	Pousson 1898	-	-	+	<u>Ma:</u> beids. sehr starke M.- Hypertrophie <u>Hi:</u> Keinerlei Hinweis auf Tumor.	
5	Darquier 1905	35	ca. 18 Mte. zuvor	+	H: chronisch-fibrös ent- zünd. Mammæ M: beids. zweimannskopfgr.	
6	Grosch 1920	21	innerh. 6 Wochen	-	M: linke Mamma stark hypertr.	
7	Keyser 1921	41	29	+	<u>Ma:</u> beids. starke Hypertr. mit Rechtsbevorzugung <u>Hi:</u> Hauptmasse ist Fett- gewebe, das von Binde- gewebe lappig unter- teilt wird. Acini zusamen- gedrückt in Bindegewebe liegend.	Hypertrophiebeginn 1 Jahr vor letzter Schwangerschaft
8	Küttner 1924				<u>Ma:</u> eins. enorme Mamma- hypertrophie	Hypertrophie wurde als Nebenbefund bei Rectum- Ca. festgestellt.
9	Müllerheim 1928	72	72	-	<u>Ma:</u> beids. Hypertrophie <u>Hi:</u> -	Operation eines li. Ovarial-Ca. (30 Jahre Menopause, jetzt vergr. Uterus)
10	"	69	69	-	<u>Ma:</u> beids. starke Mamma- hypertrophie <u>Hi:</u> -	Operation eines Carcinoma ovarii dxt. 25 Jahre Menopause, Uterus wie bei 8-Woche. Gravidität.
11	Laird 1932	32	32	-	<u>Ma:</u> beids. Hypertrophie <u>Hi:</u> -	Nach 2-maliger Röntgen- starke Schmerzen. Keine weitere Behandlg. Ein Jahr später Brüste wieder normal.

Nr.	Autor	Alter	Entwicklungsgeg. d. Hypertrophie in Lebensjahren	Ablatio	Morphologie	Bes. Befunde
12	Winkler 1936	48	46	+	<u>Ma:</u> beids. sehr starke Hypertrophie, re. stärker als links.	Virgo intacta. Mit Hypertrophiebeginn Fettansatz an d. Hüften, Ausfallen der Kopf- haare, Vermehrung der Achselhaare.
13	Rotter- Pool 1954	40	38	Plastik	<u>Ma:</u> eins. starke Hypertr. <u>Hi:</u> Wucherung der Mittel- gänge mit cystischer Erweiterung	-Hypertr. entwickelte sich n. d. doppelseitiger Leukotomie.
<u>Makromastie nach Abort und bei Sterilität</u>						
1	Bankoff 1948	29	18	Plastik	<u>Ma:</u> beids. starke Hypertr. <u>Hi:</u> -	Zuvor 4 Aborte. Operation. Danach 2 normale Geburten.
2	"	31	27	Plastik	<u>Ma:</u> beids. starke Hypertr. <u>Hi:</u> -	Bevor Operation 3x abortiert. Danach 2 normale Geburten.
3	"	27	16	Plastik	<u>Ma:</u> beids. starke Hypertr. <u>Hi:</u> -	Bevor Operation 3x abortiert. Danach 3 normale Geburten.
4	"	34	-	Plastik	<u>Ma:</u> beids. enorme Hypertrophie. <u>Hi:</u> -	Bevor Operation 3x abortiert. Danach 2 Geburten.
5	"	27	21	Plastik	<u>Ma:</u> beids. starke Hypertrophie. <u>Hi:</u> -	Bevor Operation be- stand seit 7 Jahren Sterilität. Danach zu- erst Abort. Dann nor- male Geburt.
6	"	25	12	Plastik	<u>Ma:</u> beids. starke Hypertrophie.	Bevor Operation keine Schwangerschaft. Da- nach Gravidität, die ohne patholog. Anzeich. bestand.
<u>Makromastie nach Digitalis-Therapie</u>						
1	Calov 1954	61	61	-	<u>Ma:</u> beids. schmerz- h. Anschwellen der Mammæ	Folge von Digitalis- Tabletten-Therapie. Nach Absetzen wieder Abschwellen d. Mammæ.
2	Ichikawa 1940	38	31	Plastik	<u>Ma:</u> eins. starke Hypertrophie <u>Hi:</u> -	Nach Plastik der einen Seite, vergrößert sich (Schilddrüse vergr.)
3	Bloch 1961	46	46	-	<u>Ma:</u> beids. Anschwellen der Mammæ <u>Hi:</u> -	Trat 1 Woche nach Therapie mit Verodigen- Tabl. auf. (Digitalis) Abschwellen der M. nach Absetzen der Therapie.

Makromastie bei Erkrankungen des Ovars im Kindesalter

A. Granulosazelltumoren

Nr.	Autor	Alter d. Kindes	Entwicklungsbeg. d. Hypertrophie in Jahren	Größe der Mammae	Morphologie des Tumors	Bes. Befunde
1	Kussmaul 1862	1	1	wie in Pubertät	Sarkomatös entarteter <u>Gran.-Zell-Tu.</u>	Tod infolge Fieber, Kachexie
2	Novak 1933	3 1/2	3	"	Granulosa-Zell-Tu.	Genitale wie in Pubertät, Menstruation
3	"	5	5	"	" zyl.	
4	"	6		wie die einer reifen Frau	"	Primäre u. sekundäre Geschl.-merkmale einer reifen Frau.
5	Klaften 1934	9	9	wie in Pubertät	Maligner Granulosa-Zell-T.	Nach 6 Monaten post operationen Gehirnm. metastasen - Exitus.
6	Best 1935	6	6	"	Gran.-Zell-T.	Vaginal-Blutung Sek. Geschl.-merkmal.
7	Gragert 1937	4	4	"	Sarkom aus Gran.-Zell-T.	Uterus vergröß. Schambehaarung
8	Mannheimer 1938	4	4	"	Gran.-Zell-T. polycystisch	Vaginal-Blutung Beginnende Schambeh.
9	Habbe 1931	5	5	leichte Vergrößerung.	Zylindromat. u. follikuloid. Gran.-Zell-T.	Genitalblutung
10	Paks 1938	5	5	wie in Pubertät	Gran.-Zell-T.	Genitalblutung
11	White 1938	11	10	stark entwickelte M.	Follikuloider Gran.-Zell-T.	Menstruation; Sek. Geschl.-M. Uterus
13	Stabler 1940	6	5	wie nach abgelaufener Pubert.	Gran.-Zell-T. mit hohem Lipoideanteil.	2x stärkere Genitalblutung, Schambeh.
14	Fuller 1941	1 1/2	1	wie in Frühpubertät	Gran.-Zell-T.	Schmierblutung, Schambehaarung.
15	Lull 1941	9 Monate	0	Mammenschwellung	Gran.-Zell-T.	Vaginalblutung, Schambehaarung
16	Lelong 1955	3 1/2	3	wie in Frühpubertät	"	
17	Pedowitz 1955	10	10	wie i. Pubert.	"	5 Wochen-Dauer-Blutg. Schambehaarung
18	Eberlein 1960	4	3	wie i. Pubert.	"	Mit 2,5 J. bereits bräunl. Vag.-Ausfl.

Nr.	Autor	Alter d. Kindes	Entwicklungsbeg. d. Hypertrophie in Jahren:	Größe der Mammæ	Morphologie des Tumors	Bes. Befunde
19	Eberlein 1960	2 1/2	2	Schwellung d. Mammæ	Gran.-Zell-T. teilw. mit luteinisierten Gran.-Zellen	
20	Tweedie 1958	20 Mon.	1	beginnende Entwickl.	Gran./Theka-Zell-Tu.	Vaginalblutung
21	Moll 1961	4	4	wie in Pubertät	Gran.-Zell-T.	
B. Thekazelltumoren						
1	Limburg 1947	2 1/4	2	wie in Frühpubertät	<u>Theka-Zell-T.</u>	Schmierblutung, leichte Schambehaarung
2	Gordon 1951	1	1	"	Theka-Zell-T.	Weißer Vaginalausfl. leichte Schambeh.
3	Tweedie 1958	7	4	wie in Pubertät	Theka-Lutein-Zyste	Schambehaarung
4	Eberlein 1960	1 1/4	1	Schwellung	Theka-Lutein-Zyste	Vaginal-Blutung leichte Schambeh.
5	Pedowitz 1955	14 Mon.	1	stärker entwickelt	Thekoma mit Gran.-Zell-Resten	Vaginalblutungen stärkere Schambeh.
C. Cysten des Ovariums						
1	Lull 1941	22 Mon.	1	leichte Schwellg.	<u>Follikelzyste</u>	Vaginalblutung leichte Schambeh.
2	Kimmel 1947	2	2	Schwellung	Follikelzyste	Vaginalblutung
3	Mason 1949	4	3	wie in Pubertät	Follikelzyste	Menarche mit 6 J. kein path. Bef. Epiphysen-Verschmelzung mit 9 J.
4	Pray 1951	5	4	wie in Pubertät	2 große luteinis. Follikelzysten im link. Ovar	Vaginalblutung, leichte Schambeh.
5	Mason 1949	8	5	wie nach Pubertät	Lutein-Zyste	Menarche mit 7,5 J. Postoperativ regelmäßige Menses. Allgem. Fröhreife.
6	Hoge 1949	7	6	gut entwickelt	Corpus-luteum-Zyste	3-Wochen-Dauer-Blutung. Schambeh.
7	Mengert 1939	5	5	stärker entwickelt	Granulosa-Zell-Zyste	Schmierblutung

Nr.	Ator	Alter d. Kindes	Entwicklungsbeg. d. Hypertrophie in Jahren	Größeder Mammae	Morphologie des Tumors	Bes. Befunde
D. <u>Maligne Ovarialtumoren</u>						
1	Harris 1925	5 1/2	5	wie nach Pubertät	Carcinomatöses Teratom d. re. Ovar	Menses im 28-Tage-Zyklus. Postoperativ völlige Rückbildung
2	Fasold 1931	8		wie nach Pubertät	Teratoblastom mit chorionepitheliomähnlichen Metastasen	
3	Frank 1932	9 1/2		wie nach Pubertät	Malignes Teratom	Vaginal-Blutung Schambehaarung
4	Cottier 1957	12		kräftig entwickelt	Chorionepitheliom	Vaginalblutung, postoperativ Kachexie Exitus nach 2 Mtn.

Makromastie bei Pubertas praecox

Nr.	Autor	Alter d. Kindes	Entwicklungs- beg. d. Hypertrophie in Jahren	Größe der Mammae	Laparotomie, Histologie	Bes. Befunde
1	Lenz 1913	6	bereits im 3. Lebensmonat	stark ent- wickelt	--	1. Blutung schon im 6. Lebensmonat. Ab 3. Jahr regelm. Menses
2	Novak 1944	<u>15 Mon.</u>	<u>im 6. Monat</u>	wie zu Pu- bertätsbeg.	Laparatomie zeigt sich zurückbilden- des Corp. luteum	Menstruationsblut- sek. Geschl.-Merkm.
3	"	9	6	apfelgroß	kleine Follikel- Zyste und Corp. luteum	Menarche mit 7 1/2, 28-Tage- Zyklus, Genitale wie i. Pubertät
4	"	9	6 1/2	apfelgroß	kleine Follikelcyste div. Follikel i. verschied. Stadien	Menarche mit 6 J. 28-Tage-Zyklus sek. Geschl.-Merkm.
5	"	10	4	wie bei einer 18-J.	Ovar zeigt Ge- webe einer reifen Frau	Menarche mit 4 J. Allgem. Entwickl. wie n. Pubertät
6	"	2 1/2	2	leicht ver- größert	--	Vaginalblutungen sek. Geschl.-Merkm. Uterus wie mit 12 J.
7	"	6	6	wie zu Pu- bertätsbeg.	-	8 Monate später 1. Vaginal-Blutung. Beginn sek. Geschl.- Merkmale.
8	"	7	4	sehr stark 16 cm ø	-	Blutiger Vaginal- Ausfluß, Sekund. Ge- schl.-Merkmale.
9	"	6 1/2	2	wie nach Pubertät	Reifer Follikel	Meist unregelm. Menses, Geschl.-Merkm. wie i. Pubertät
10	"	5	4	wie zu Pu- bertätsbeg.	Follikel in verschieden. Stadien	Menses i. 28-Z. Äußeres Genitale wie in Pubertät
11	Hain 1947	4		deutlich vergrößert,	--	1. Blutung im 3. Lebensmonat
12	"	3 1/2	<u>3. Monat,</u>	vergrößert	Blutcyste in Ovar	1. Blutung im 19. Lebensmonat
13	"	11		stärker entwickelt	--	Menarche 3 Wochen vor Aufnahme
14	"	6 1/2	6	stärker entwickelt	--	Menarche mit 6 J. leichte Schambehe.
15	Herold 1947	5	2	wie in Pu- bertät	--	1. Blutung mit 4 J. Dann alle 4-6 Wo. Menses.

Nr.	Autor	Alter d. Kindes	Entwicklungsbeg. d. Hypertrophie in Jahren	Größe der Mammae	Laparatomie Histologie	Bes. Befunde
16	Hain 1947	9 1/2		stark vergr.	-	Menarche mit 8 J. allg. Frühentwicklg. Fettsucht, Striae, schlecht ausgeglichener Zuckerspiegel als Hinweis auf hypothalam. Störung
17	Cookston 1948	3	seit Geburt	voll entwickelt	alte Retentioncyste d. Ovars	Menarche mit 12 Mon. seitdem regelm. Mens. Genitale wie in Pubertät
18	Mason 1949	7	5	wie in Pubertät	-	Menarche mit 7 J. Allgem. Frühentwicklung
19	"	10	4	"	"	Menarche mit 7 J. Epiphysen mit 9 J. fast geschl.
20	Pray 1951	4 1/2	3	M. gut entwickelt	--	Genitale wie in Pubertät
<u>Makromastie bei Erkrankungen des Gehirnes</u>						
1	Bergmann 1947	3	-	gut mittelgroß	Zyste im 3. Ventrikel	Hemiparese rechts, Genitale wie in Pubertät

V. Klinik und pathologische Anatomie der Makromastie

1. Die sog. Pubertätsmakromastie

Definition: Die Pubertätsmakromastie wird im Schrifttum erstmals von BILLROTH (1889) gegenüber anderen hypertrophischen Mammaerkrankungen abgegrenzt und als "Diffuse virginelle Mammahypertrophie" bezeichnet. Dieser Begriff war nur für solche Fälle gedacht, bei denen eine gleichmäßige, harmonische Gewebszunahme aller Gewebelemente, wie Drüsen-, Binde- und Fettgewebe, vorliegt. In den wenigsten Fällen jedoch wird die virginelle Hypertrophie dieser Forderung gerecht, da meist ein Gewebsanteil die anderen überwiegt. Wir haben daher dem Begriff der "Pubertätsmakromastie" den Vorzug gegeben. Diese zeigt ein Mammawachstum weit über Maß und Gewicht der Norm hinaus, wobei die Brustdrüsen monströse Ausmaße erreichen können. Charakteristisch für die Pubertätsmakromastie ist das grobe Mißverhältnis zwischen Größe der Mammæ und Alter der Patientinnen. Es handelt sich hierbei um ein Überschießendes Wachstum und nicht um einen umschriebenen benignen oder malignen Tumor. Auch Adenome werden in diesen hypertrophierten Brustdrüsen gefunden; sie sind aber als zusätzlich und nicht als wesensmäßig aufzufassen.

Ursachen: Das Überschießende Wachstum bei der Pubertätsmakromastie wird einem vermehrten oder fehlgesteuerten hormonellen Reiz zugeschrieben, da zum Zeitpunkt der beginnenden Pubertät die weibliche Milchdrüse schon physiologischerweise verstärkt von dem Hypophysenvorderlappen als Übergeordnetes Zentrum und den Ovarialhormonen, den Oestrogenen und dem Progesteron, stimuliert wird. Dementsprechend muß vorausgesetzt werden, daß das Mammagewebe in dieser Phase eine die Reaktionsfähigkeit besitzt, auf erhöhte innersekretorische Impulse mit vermehrtem Wachstum zu antworten.

Auftreten der Makromastie: Die Pubertätsmakromastie kann sich vor Eintritt der Menarche, zu ihrem Beginn oder einige Zeit nach ihrem Auftreten entwickeln. Bei bereits eingetretener Menarche wurden Menstruationsstörungen beobachtet, BLOND (1921); WOLOWELSKY (1926); WAKELY (1934).

Die von uns tabellarisch erfaßten Makromastien traten in der Mehrzahl im 13. und 14. Lebensjahr auf.

Besonderer Erwähnung verdienen diejenigen Mammahypertrophien, die schon im 11. Lebensjahr zur Entwicklung kamen; BARTEL (1900); MILCO (1940); JEANNENEY/MAGENDIE (1944/45); GROSS (1963).

Während bei den Patientinnen von BARTEL, GROSS und MILCO noch keine Menarche eingetreten war, zeigte sich in beiden von JEANNENEY/MAGENDIE veröffentlichten Fällen bereits die erste Regelblutung im 11. Jahr. Bemerkenswerte Einzelheiten enthält die Beschreibung eines Falles von GROSS, wo sich schon im Alter von elf Jahren bei einem Gesamtkörpergewicht von 57,5 kg Brustdrüsen von enormer Größe zeigten. Nach operativer Entfernung beider Drüsen wurden Gewichte der rechten Mamma von 10500 g und der linken von 9 000 g festgestellt.

Im Gegensatz zu den sehr früh beginnenden Makromastien stehen die Berichte von FROMMEL (1926) und PLUMMER (1927). Dort begannen die Pubertätsmakromastien erst im 17. Lebensjahr. Bei den Patientinnen stellte sich die Menarche auch erst zu diesem für die Pubertät vorgeschrittenen Alter ein.

Krankheitsverlauf: Zur Ausbildung der pathologischen Brustdrüsenvergrößerung wird eine unterschiedlich große Zeitspanne benötigt. Bei den Patientinnen von KICKELHAYN (1941) und GROSS (1963) erfolgte eine maximale Entwicklung in 4 - 5 Monaten. CONOLLY (1955) berichtet von einem 15-jährigen Mädchen, bei dem im Alter von 13 Jahren eine

Mammavergrößerung einsetzte, Menstruationen mit fünfzehn auftraten und weitere vier Monate nach der Menarche sich erneutes, sehr starkes Mammawachstum zeigte. Zwei Monate später hatte die Makromastie solche Ausmaße angenommen, daß die doppelseitige Ablatio vorgenommen werden mußte.

Die Fälle von BLOND (1921), HEYN (1923) und PLUMMER (1927) weisen eine langsamere Ausbildung der Hyperplasie auf. Hier wurden die Operationen erst drei Jahre nach Hypertrophiebeginn ausgeführt. Besonders HEYN (1923) weist darauf hin, daß bei seiner Patientin die Makromastie in drei Wachstumsphasen aufgetreten sei.

Man trifft auch Formen, die zum Stillstand kommen und erst später, gelegentlich einer ärztlichen Untersuchung auffallen.

PFLANZ (1902) berichtet von einer 30-jährigen Frau, die angab, daß ihre Makromastie mit 14 Jahren bei Eintritt der Menarche begonnen und mit sechzehn zu wachsen aufgehört habe, aber schon damals die derzeitige Größe besessen hätte.

MALINIAK (1934) zeigt einen leichteren Fall einer einseitigen Mammavergrößerung; auch diese soll nach Angaben der 20-jährigen Patientin im Alter von 12 Jahren mit Eintritt der Menarche aufgetreten sein. ERDHEIM (1913) beschreibt den Krankheitsverlauf einer 19-jährigen Patientin, bei der bereits mit 12 Jahren eine so starke Makromastie bestand, daß sie seit dieser Zeit nicht mehr die Schule besuchen durfte. Die Mammæ zeigten mit 19 Jahren erneutes Wachstum infolge Gravidität.

Besondere Verlaufsformen: Über eine zweizeitige Pubertätsmakromastie berichtet SCHMINCKE (1924). Die Hypertrophie begann links im 10. und rechts im 14. Lebensjahr. Einseitiges Auftreten der Pubertätsmakromastie wurde von BLOND (1921), MALINIAK (1934) und GILLESPIE/HURTER (1949) beschrieben.

Abbildungen zur Pubertätsmakromastie



16-jähriges Mädchen
Fall: Schüssler (1892)



15-jähriges Mädchen
Fall: Koechlin (1958)



15-jähriges Mädchen
Fall: Conolly (1955)

Abbildungen zur Pubertätsmakromastie



20-jährige Patientin
Fall: Plummer (1927)



18-jährige Patientin
Fall: Maliniak (1934)

Ungewöhnlicher ist ein weiterer Fall MALINIAK's, bei dem die 18-jährige Patientin auf der rechten Seite eine fast frauenkopfgroße Makromastie und auf der linken eine Mikromastie bot.

Morphologie: In den ausgeprägten Fällen der Pubertätsmakromastie kommt es zu grotesken Formveränderungen der Mamma, wobei diese bis zum Schambeim oder noch tiefer herabhängen können.

Die Mammae von SCHÜSSLER's Patientin zeigen eine gewisse Birnenform, bei KOEHLIN's Patientin weisen die Brustdrüsen sackförmige Gestalt auf, während die Makromastie bei PLUMMER's Fall mehr fußballähnlich ausgeprägt ist.

Wie extrem die Gewichtsbelastung werden kann, mögen die nachstehenden Zahlen veranschaulichen:

CONOLLY	(1955)	für die rechte M.	7 kg	linke M.	6 kg
GROSS	(1963)	"	5,5"	"	4,5 "
KOEHLIN	(1958)	"	5 "	"	4,75"
ROTTMANN	(1896)	"	7 "	"	5,5 "
PLUMMER	(1927)	"	4 "	"	4 "

HEYN (1923) fand bei seiner Patientin ein geringeres Gewicht, rechte Mamma 3,5 kg, linke 2 kg. Ebenso ermittelte HÜBENER (1923) Mammagewichte von 2,5 kg für die rechte und 3 kg für die linke Mamma. Relativ niedrige Angaben erfahren wir von BARTEL (1900), linke und rechte Brustdrüse je 1800 g.

Auffällig ist, daß in den meisten Fällen ein mehr oder weniger starker Seitenunterschied besteht.

Begleitsymptome und Komplikationen: Die Makromastie ist praktisch immer mit einer Vergrößerung der Warzenvorhöfe verbunden; die Brustwarzen sind in leichteren Fällen prominent, sonst meist verstrichen.

Ebenso liegt fast immer eine starke Venenzeichnung vor; die abhängigen Partien der Mammae sind oft ödematös und weisen in schweren Fällen livide Verfärbungen infolge einer venösen Stauung auf, GROSS (1963). Auch Hautulcera können sich bei bestehenden trophischen Störungen ausbilden, FROMMEL (1926), PLUMMER (1927), GAINES (1937), und das Leiden komplizieren.

KIRCHHEIM (1902) beobachtete Entzündung und Schwellung der axillären Lymphdrüsen; ein Hinweis, daß eine sekundäre Entzündung lymphogen von den Mammae fortgeleitet wurde.

In diesem Zusammenhang sei auf einen Fall von GREIG (1922) hingewiesen, wo sich bei bestehender doppelseitiger Makromastie eine Mastitis der linken Mamma einstellte, die zur Abszessbildung mit Sepsis und nachfolgendem Exitus führten. -

Bei den extremen Formen der Pubertätsmakromastie wie im Falle von GROSS (1963) kann eine statische Kyphose der Brustwirbelsäule und verstärkte Lendenlordose in Erscheinung treten. Außerdem fiel in GROSS' Fall eine Leukozytose von $12800/\text{mm}^3$ auf, die mit sekundären Entzündungen in den Mammae in Zusammenhang gebracht werden kann.

Leptosome Mädchen neigen bei starker Makromastie zu einer Art von Tumorkachexie.

Palpationsbefund: Dieser wird in den reinen Fällen als derb, aber ohne tastbare Resistenzen angegeben. PFLANZ (1902) gibt an, daß er einen lappigen Bau am vergrößerten Organ tasten konnte. Sollten Fibroadenome etc. als Begleiterkrankung auftreten, so können diese als umschriebene Knoten in den hypertrophischen Mamma palpiert werden.

Subjektive Beschwerden: Wie viele Autoren Übereinstimmend berichten, sind die betroffenen Patientinnen allein schon durch das Vorhandensein der Makromastie psychisch stark gehemmt und manchmal sogar völlig arbeitsunfähig ERDHEIM (1913), PLUMMER (1926) und KOEHLIN (1958).

Besonders klagen die Patientinnen über ziehende Schmerzen, ja sogar über eine Behinderung der Atmung durch die dauernde Gewichtsbelastung, KIRCHHEIM (1902), KICKELHAYN (1941).

Fragen zur Therapie: Hormonbehandlungen mit Gelbkörperhormon, Schilddrüsen-, Hypophysen- und Ovar extrakt durchgeführt von JEANNENEY/MAGENDIE (1944/45), erbrachte bei deren Patientinnen keine befriedigenden Ergebnisse.

DANIEL (1940) verabreichte 70 Injektionen von Testosteron mit dem Erfolg, daß die Mammæ bis auf Orangengröße abschwollen aber sekundär eine Vermännlichung eintrat. Nach Abbruch der Behandlung trat die Makromastie wieder auf und erreichte Mannskopfgröße, die allerdings auch mit Hormontherapie nicht mehr aufzuhalten war. Einen ähnlichen Krankheitsverlauf schildern MILCO/AXENTE (1940), die ebenfalls eine Testosteron-Therapie durchführten. Die Brustdrüsen der Patientin waren vor der Behandlung über fußballgroß und nach der Therapie "nur" noch gut kindskopf groß, daß heißt, das Krankheitsbild wurde gebessert, aber nicht beseitigt; dabei mußte außerdem eine tiefere Stimme sowie das Auftreten von Akne und Seborrhoe als virilisierende Nebenwirkungen in Kauf genommen werden.

Wenn man bedenkt, daß nach den Angaben des Schrifttums die operativen Eingriffe verhältnismäßig schnell und gut überwunden werden, dürfte die Ablatio mammae oder unter geeigneten Umständen die Plastik noch immer als Therapie der Wahl angesehen werden.

Pathomorphologie der Pubertätsmakromastie

Auf der Schnittfläche zeigt sich makroskopisch ein weißes, festes Gewebe (CONOLLY (1955), GAINES (1937)), das durch bindegewebige Septen in Läppchen unterteilt werden kann.

Die Pubertätsmakromastie weist histologisch einen ähnlichen Bau wie die Gynäkomastie auf. Auch hier stellt die Mamma in ihrem Bau eine noch wenig ausgereifte Drüse dar.

Bindegewebe: Die meisten Autoren wie auch CONOLLY (1955), GILLESPIE/HURTER (1949), GROSS (1963) und WOLOWELSKY (1926) fanden ein Überwiegen des Bindegewebes im Vergleich zum Drüsenparenchym. Gross berichtet, daß in seinem Fall besonders das interlobuläre Bindegewebe vermehrt gewesen sei, und daß er reichlich Fibroblasten und Fibrocyten angetroffen habe. GROSS deutete dies als Hinweis auf eine fortdauernde Fibroplasie. Auch KIRCHHEIM (1902) fand einen Kernreichtum vor, den er mit dem pathologischen Wachstum in Zusammenhang brachte. KICKELHAYN (1941) hingegen sah eine diffuse Sklerose des groben Bindegewebes wie auch des eigentlichen Mantelgewebes der Läppchen.- Häufig finden sich Ödeme in den Gewebsschnitten aus den abhängigen Mammapartien.

Drüsengewebe: Die Milchgänge sind fast immer erweitert. Nur CONOLLY fand eingeengte Drüsengangslumina. Die Drüsengänge enden oft als erweiterter Blindsack, während eine Acinusstruktur fehlt. (GILLESPIE/HURTER (1949), HÜBENER (1923), KIRCHHEIM (1902).- Die tubuläre Struktur geht in gleicher Weise aus unserer eigenen Beobachtung hervor (Abb. 1,2) Als zusätzlicher Befund werden kleine Adenome von WAKELY (1934) angegeben; auch FRÖMMEL (1926) fand als Zusatzbefund fibroadenomatöse Neubildungen.

Fettgewebe: Es hat nach den von uns in der Literatur erfaßten Makromastien den geringsten Anteil an der Hypertrophie. Geringgradige Vermehrung oder fast gänzlich fehlendes Fehlen sind kennzeichnend, HEYN (1923). Eine Ausnahme bietet die Veröffentlichung von PLUMMER (1927); dort wurde reichlich Fettgewebe angetroffen. In dieses waren in geringem Ausmaß kleine Gänge und Acini eingebettet, die ihrerseits wiederum in bindegewebigen Septen eingelagert waren. Als Nebentbefunde findet man Venektasien, Hautdefekte, Ulcera, sekundäre Entzündungen oder Nekrosen, GREIG (1922).

2. Die Graviditäts-Makromastie

Definition: Die Makromastie in der Schwangerschaft ist durch eine weit das physiologische Maß überschießende Gewebszunahme gekennzeichnet, wobei groteske Vergrößerungen der Mammæ beobachtet werden. Gewöhnlich sind die Brustdrüsen doppelseitig hypertrophiert; in einigen Fällen tritt die Makromastie auch einseitig auf.

Alle Gewebe der Mamma sind vermehrt, wenn auch meistens der Anteil des Drüsenparenchyms das Binde- und Fettgewebe überwiegt.

Ein Tumorwachstum ist histologisch nicht nachweisbar. Mesenchymale oder epitheliale benigne Neubildungen können allerdings als Begleiterkrankungen in Erscheinung treten.

Ursache: Wie auch die Mammæ in der Pubertät einer verstärkten hormonalen Stimulierung ausgesetzt sind, so werden nach den gegenwärtigen Vorstellungen in der Schwangerschaft durch die mammatropen Hormone des Hypophysenvorderlappens sowie durch die starke Hormonproduktion der Plazenta Impulse ausgelöst, die beim Auftreten einer Graviditätsmakromastie entweder pathologisch vermehrt sind oder in der Brustdrüse auf einen krankhaft reagierenden Rezeptor treffen.

Auftreten der Makromastie; Alter der Patientinnen:

Nach den im Schrifttum beschriebenen Krankheitsbildern kann sich die Makromastie bereits im 1. Monat der Schwangerschaft WILLIAMS (1957), oder erst gegen Ende derselben im 8. Monat, entwickeln. Bevorzugt tritt sie im 2. - 5. Monat auf, während sie sowohl im 6. und 7. Monat als auch im 1. und 8. seltener ist.

Die Graviditätsmakromastie tritt nicht grundsätzlich in der 1. Schwangerschaft auf, sondern kann nach einer oder nach mehreren unauffällig verlaufenen Schwangerschaften

in der darauffolgenden zur Entwicklung kommen, AYMERICH (1926), BLAYDES/KINNEBREW (1958).

Wie wir den Veröffentlichungen entnehmen, spielt das Alter der Patientinnen im Zusammenhang mit Schwangerschaftsmakromastie keine Rolle; als Voraussetzung gilt nur der hormonelle Reiz einer bestehenden Gravidität. -

In den Berichten von ENGLÄNDER (1901) und ERDHEIM (1913) wird besonders vermerkt, daß bei den betreffenden Patientinnen bereits im Pubertätsalter eine Makromastie bestanden habe, die erneutes Wachstum während der Schwangerschaft zeigte.

Krankheitsverlauf: Im Gegensatz zur Pubertätsmakromastie erfolgt das überschießende Mammawachstum in der Gravidität in wenigen Wochen. Nach KÜHLER (1919) bot eine Patientin eine voll ausgebildete Schwangerschaftsmakromastie in der außerordentlich kurzen Zeit von 2 - 3 Wochen. In der Mehrzahl der Fälle wird eine Entwicklungsperiode von ca. 6 - 12 Wochen beschrieben. Nach dieser Zeitspanne kann -sofern die Ablatio mammae nicht schon vorher veranlaßt wurde - eine weitere Größenzunahme bis zum Geburtstermin auftreten (KÜHLER 1919).

Eine Makromastie mit verzögertem Wachstum von ca. 8 Monaten schildert WARD (1907). Jedoch soll bei seiner Patientin die Makromastie schon 4 Monate vor dem Schwangerschaftsbeginn eingesetzt haben.

LEWISON (1960) beschreibt einen interessanten Verlauf einer Graviditätsmakromastie, die bei ein und derselben Patientin in drei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften immer wieder erneut auftrat. Postpartal folgte jedes Mal ein kritisches Stadium, in dem die Mammæ nochmals an Größe zunahmen und entzündliche Veränderungen aufwiesen. Danach setzte unter gezielter Therapie allmähliche Abschwellung ein. Zwei Jahre nach der dritten Schwangerschaft und dreimaliger Makromastie zeigten die Brustdrüsen ganz normale Größe.

Die Graviditätsmakromastie kann sich nach der Geburt auch selbständig zurückbilden. ZARUKOW (1901) veröffentlichte zwei Fälle. Bei beiden Frauen zeigte sich eine unterschiedliche Rückbildungstendenz. Die Mammæ der einen Patientin, 22, verkleinerten sich bis auf normale Größe, während die der anderen, 36, sich im Umfang von nur je 2 cm zurückbildeten.

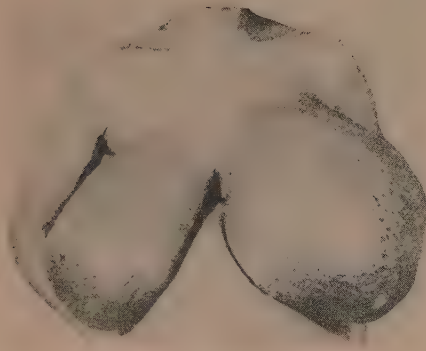
Wenn auch die spontane Rückbildungstendenz der Makromastie allgemein nicht sehr groß ist (MAYER (1920), NOLAN (1962), so besteht anscheinend in dieser Hinsicht doch ein Unterschied, ob eine Schwangerschaft ausgetragen wurde oder ob diese spontan oder vorsätzlich unterbrochen wurde.

Nachdem eine Interruptio graviditativ durchgeführt worden war, stellte sich eine Abschwellung der Mammæ auf die ursprüngliche Größe bei den Patientinnen von ERDHEIM (1913), HUGUIE (1914) und AYMERICH (1926) ein. Ebenso beobachteten BURSLEM/DEWHURST (1952) nach einer Frühgeburt (32. Woche) eine vollständige Rückentwicklung einer bestehenden Makromastie.

Besondere Krankheitsformen:

- a) einseitige Form: Die Graviditätsmakromastie bildet sich auch einseitig aus, ZARUKOW (1901), ROUTIER (1904), ENGLÄNDER (1901), ZEITLHOFFER (1954), LEWISON (1960). Krankheitsbild und -verlauf unterscheiden sich nicht von der doppelseitigen Makromastie.
- b) accessorische Mammæ: Wenn eine Patientin, die an einer Makromastie leidet, accessorische Mammæ besitzt, nehmen diese ebenfalls an Masse zu. Eine Mamma accessoria von 1 1/2 Faustgröße fand HERCZEL (1894) bei seiner Patientin in der linken Achselhöhle vor. ERDHEIM's Patientin (1913) besaß je eine Mamma accessoria auf der rechten und linken Seite. Die eigentlichen

Abbildungen zur Schwangerschaftsmakromastie



20-jährige Frau
Fall: Lewison (1960)



23-jährige Frau
Fall: Erdheim (1913)

Abbildungen zur Schwangerschaftsmakromastie



27-jährige Frau
Fall: Burslem u. Dewhurst (1952)



37-jährige Frau
Fall: Guss (1960)

Brustdrüsen waren auf Zweimannskopfgröße hypertrophiert; die linke accessorische Mamma saß am oberen äußeren Pol als kindskopfgröße Geschwulst der hypertrophierten Mamma auf, während die rechte, walnußgröße, accessorische Drüse nach außen gegen die Achselhöhle und oberhalb der eigentlichen Brustdrüse zu sehen war.

Auch aus KÜHLER's Bericht (1919) entnehmen wir, daß er bei seiner Patientin im Zusammenhang mit einer Makromastie eine auf Walnußgröße hypertrophierte Mamma accessoria an der linken Axilla vorfand.

Eine isolierte Schwangerschafts-Hypertrophie einer Mamma aberrata auf Übermannsfaustgröße beschreibt ZEITLHOFER (1954). Sie wurde als Tumor aus linker normaler Brustdrüse entfernt und aufgrund des histologischen Befundes diagnostiziert.

- c) Schwangerschaftsmakromastie bei Leukose: Von GRÜSS (1960) erfahren wir das Krankheitsbild einer 37-jährigen Frau, die über rasches Mammawachstum im 8. Monat klagte. Die mannskopfgroßen Brustdrüsen zeigen äußerlich kein atypisches Bild. Eine Blutuntersuchung zeigt eine Leukozytose von $9200/\text{mm}^3$ bei 2,8 Mill Erythrocyten. Nach Totgeburt werden bei 2. Blutbild Stammzellen des weißen Blutbildes sichtbar. 2- 3 Wochen später erfolgt Exitus. Die histologische Untersuchung ergab, daß abgesehen von anderen Organen, die gesamten Brustdrüsen von kleinen Blasten, wahrscheinlich Myeloblasten durchsetzt waren.
- d) Als letzte atypische Verlaufsform sei eine verspätete Graviditätsmakromastie (GHOSH, 1926), erwähnt, die sich mit abnehmender Milchsekretion vom 2. postpartalen Monat an langsam ausbildete und ein erstaunliches Ausmaß innerhalb von drei Jahren angenommen hatte.

Begleitsymptome und Komplikationen: Wie bei der Pubertätsmakromastie sind auch bei der Makromastie in der Gravidität die Warzenvorhöfe vergrößert, die Brustwarzen meist abgeflacht oder verstrichen.

Eine ausgeprägte Venenzeichnung, Ödeme der abhängigen Partien, trophische Störungen mit Hautverfärbungen sowie Hautnekrosen und Ulcera sind häufige Begleitsymptome; HERCZEL (1894), WILLIAMS (1957), NOLAN (1962). Auch die axillären Lymphdrüsen können entzündet und vergrößert sein (ENGLÄNDER (1904)). Über begleitende Anaemien berichten: ROUTIER (1904), WISSHAUPT (1908), LEWISON (1960). Bei schweren Makromastien mageren die Kranken ab und machen einen kachektischen Eindruck (DIETEL (1902), HUGUIE (1914), KÜHLER (1919)). Eine Begleitleukozytose von $20\,500/\text{mm}^3$ stellte LEWISON (1960) fest.

Als Komplikation schildern BLAYDES und KINNEBREW (1958) eine Graviditätsmakromastie, in deren Verlauf starke Venektasien auftraten. Das Aufbrechen einer großen Hautvene führte zu massiver Blutung und leichtem Schock. Der schwerste Zwischenfall besteht im Auftreten einer Sepsis. JELLINGHAUS (1953) berichtet von einer Patientin, daß deren hypertrophische Brustdrüsen in der Nacht post partum eine blaurote bis schwärzliche Farbe annahmen. Die Frau klagte über starke Schmerzen; außerdem wurden Hautnekrosen sichtbar. Trotz Operation erfolgte Stunden später der Exitus letalis.

Geburt und Milchsekretion: Bei den Patientinnen, die sich bis Ende der Schwangerschaft keiner Operation unterzogen, verliefen die Geburten normal; die Neugeborenen waren gesund.

Auch wenn die Ablatio mammae während der Schwangerschaft ausgeführt wurde, zeigte sich der weitere Verlauf komplikationslos, DIETEL (1902), BLAYDES/KINNEBREW (1958). Eine Ausnahme bietet der Fall von WARD (1907), wo bei Operation im 4. Monat ein Spontanabort 36 Stunden post operationem erfolgte.

Obwohl die Mammæ stark vergrößert sind, ist ihre Sekretionsleistung ganz gering. Meist kommt es nicht zur Milchproduktion. ERDHEIM (1913) beschreibt eine Sekretion von Milch aus stark hypertrophierten Mammæ nach künstlich eingeleitetem Abort. Diese soll sich über eine Zeitdauer von 3- 4 Wochen erstrecken haben. Bei derselben Patientin entleerte sich aus einer hypertrophischen Mamma accessoria ebenfalls Milch; die Sekretion erlosch nach 2 - 3 Wochen. Häufig werden als einziger Sekretionsvorgang ein oder mehrere Colostrumpfröpfe spontan abgestoßen oder auf Druck entleert.

Subjektive Beschwerden: Diese Patientinnen sind durch die großen Mammæ ebenso behindert wie diejenigen, die an einer Pubertätsmakromastie leiden. Oft verursachen die schweren Brustdrüsen ziehende Schmerzen. WARD (1907), JÄÄMERIE (1948), WILLIAMS (1957), gelegentlich bewirken sie eine Behinderung der Atmung (KÖHLER (1919)). KÖHLER erwähnt ein Hitzegefühl, daß seine Patientin in den Mammæ verspürt habe.

Palpationsbefund: Dieser ist identisch mit dem der Pubertätsmakromastie. Das Gesamtorgan fühlt sich derb an, manchmal tastet man einen lappigen Bau oder, wenn zusätzlich Fibroadenome etc. auftreten, werden diese als gut abgrenzbare Knoten im hypertrophischen Organ palpiert.

Morphologie: Die Graviditätsmakromastie ist ebenfalls durch eine große Zunahme des Gewichtes gekennzeichnet. Auch hier könnte man makroskopische Formen unterscheiden. Eine gestielte, etwa birnenförmige Makromastie zeigt ENGLÄNDER (1913), sackförmige Mammæ sehen wir bei BURSLEM DEWHURST (1952) und eine runde, fußballähnliche Form wird bei der Veröffentlichung von BLAYDES/KINNEBREW (1958) deutlich. Natürlich ist diese Einteilung recht willkürlich, da jede Zwischenform möglich ist.

Auch hier mögen einige Daten extremer Graviditätsmakromastien Hinweise auf die möglichen Größenordnungen geben.

Fall ROUTIER	(1904)	Mamma re.	6,75 kg;	li.	--
" WISSHAUPT	(1908)	"	5,7	"	" 6,5 kg
" GHOSH	(1926)	"	9,-	"	" 7,0 "
" WILLIAMS	(1957)	"	6,3	"	" 6,3 "
" BLAYDES/ KINNEBREW	(1958)	"	4,0	"	" 5,35 "

Fragen zur Therapie:

- a) die Interruptio graviditatis: Nach Unterbrechung der Schwangerschaft wurden von ERDHEIM (1913), HUGUIE (1914) und AYMERICH (1926) die vollständige Rückbildung bestehender Makromastien beschrieben.
- b) Hormonbehandlung: LEWISON (1960) schildert eine mit Testosteron-Propionat durchgeführte Therapie. Die betreffende Patientin bot in drei aufeinanderfolgenden Schwangerschaften eine ausgeprägte Makromastie, die sich nach jedem Partus wieder zurückbildete. Unter der Behandlung verkleinerten sich auch nach der 3. Geburt die Brustdrüsen bis zu normaler Größe. Eine 2. Patientin des selben Autors wurde ebenfalls erfolgreich mit Testosteron-Propionat behandelt.

In einem anderen Fall war eine von JÄÄMERI (1948) vorgenommene Hormonbehandlung noch erfolgreicher. Innerhalb weniger Stunden sollen kindskopfgroße Mammæ (Mens 3) durch Verabreichung von Progesteron auf normale Größe abgeschwollen sein. Als zwei Monate später die gleichen Erscheinungen seitens der Brustdrüsen wieder auftraten, wurden diese durch Gaben von Östradiolbenzoat erfolgreich beseitigt. JÄÄMERI erklärt die gute Wirkung von Progesteron und Follikulin durch die hemmende Wirkung auf den Hypophysenvorderlappen. Auf diese Weise sei das Gleichgewicht zwischen Keimdrüsen und mammatropen Hypophysenhormonen wieder hergestellt worden.
- c) Röntgenbestrahlung: MAYER (1920) veröffentlicht einen Fall von Graviditätsmakromastie der post partum gute Rückbildungstendenz auf Röntgenbestrahlung zeigte. Bei erneuter Schwangerschaft, die wiederum mit einer Makromastie verbunden war, sprach die Röntgenbestrahlung nicht mehr an. Verfasser empfiehlt vor der Ablatio mammae den Therapie-Versuch mit Röntgenbestrahlung.

- d) Ablatio mammae: Die Mehrzahl der Graviditätsmakromastien wurden durch Amputation, seltener durch Plastik beseitigt.

Da die Operation das Leiden grundsätzlich behebt und spätere Schwangerschaften durch erneutes Auftreten einer Makromastie nicht mehr kompliziert werden können, stellt sie bis heute die sicherste Therapie dar.

Pathomorphologie der Graviditätsmakromastie

Die Schnittfläche erscheint makroskopisch gräulich-weiß; die gesamte Masse ist durch einige Bindegewebszüge in große Lobi aufgeteilt (WARD 1907).

Die Histologie bietet kein einheitliches Bild. Soweit Untersuchungen vorliegen, überwiegt teils das Bindegewebe, ENGLÄNDER (1904), teils das Drüsenparenchym im Sinne einer Mamma lactans (BLAYDES/KINNEBREW (1958), DIETEL (1902)). KÖHLER (1919) schildert ein histologisches Bild, in dem alle Gewebsanteile der Brustdrüse vorkommen, wie folgt:

"In einem Stroma aus festem, zum geringen Teil aus lockerem Bindegewebe, teilweise auch Fettgewebe, sind Drüsenläppchen eingelagert, die durch ziemlich dicke Bindegewebssepten voneinander getrennt sind."

In den Drüsenschläuchen wird öfters Sekret gesehen, während die Ausführungsgänge ein weites Lumen besitzen können (KÖHLER (1919), DIETEL (1902)). Das Ausführungsgangepithel kann ein oder mehrschichtig sein, wobei die Epithelzellen von DIETEL (1902) als ungewöhnlich hohes Zylinderepithel, von WARD (1907) als teils kubisch, teils zylindrisch und von KÖHLER (1919) meist als kubisch beobachtet wurden. WARD (1907) sah eine Infiltration von Plasmazellen.

3. Makromastieformen verschiedener Ätiologie

Definition: Diese Makromastien treten unabhängig von den in Pubertät und Schwangerschaft ausgelösten mammatropen Wachstums-Impulsen auf. Hierzu gehören auch diejenigen, die jenseits des 50. Lebensjahres auftreten und durch hormonaktive Tumoren oder Medikamente wie Digitalis hervorgerufen werden.

Ätiologisch sind verschiedenartige hormonale Regulationsstörungen Voraussetzung dieser Hyperplasien.

- a) Amenorrhoe: Bei FRAENKEL's Patientin (1898) bestand eine 8-jährige Amenorrhoe, die im Alter von 30 Jahren durch wiederauftretende schwache Blutungen aufgehoben wurde. Gleichzeitig setzte rapides Mammawachstum ein.
- b) Klimakterium: Von einer 48-jährigen Frau (Virgo intacta) berichtet WINKLER (1936), daß zusammen mit dem Auftreten von Fettansatz an den Hüften und Haarausfall der Kopfhaare eine starke Makromastie im Laufe von zwei Jahren entstanden sei. Sehr wahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine Lipomatose der Brustdrüsen.
- c) Granulosa-Zelltumor: Bei einer 72-jährigen Patientin sah HABBE (1931) eine Hypertrophie der Mammæ, die nach Entfernung eines Granulosa-Zelltumors wieder verschwand.
- d) Ovarial-Ca: Hormonell aktive Ovarial-Carcinome können eine Makromastie verursachen. Hypertrophien der Mammæ in zwei Fällen, hervorgerufen durch Ovarial-Carcinome, beschreibt MÜLLERHEIM (1928). Die betreffenden Frauen waren 69 und 72 Jahre alt.
- e) Leukotomie: Von ROTTER-POOL (1954) erfahren wir, daß eine einseitige Makromastie der rechten Brustdrüse nach doppelseitiger Leukotomie, die wegen Schizophrenie durchgeführt worden war, auftrat.

f) Digitalis-Therapie: In neuerer Zeit wird von einer mammatropen Nebenwirkung der Digitalis-Glykoside berichtet, CALOV (1954), BLOCH (1961). Beide Autoren bemerkten bei ihren Patientinnen unter Digitalis-Behandlung ein Anschwellen der Mammæ, das sich nach Absetzen der Therapie wieder zurückbildete. BLOCH hält die biosynthetische Umwandlung von Digitalis in Steroidhormone, vor allem in Progesteron und Oestradiol, für möglich. Die Leber wies bei seiner Patientin keinerlei nachweisbare Schäden auf.

Auftreten der Makromastie; Alter der Patientinnen:

Die Makromastie kann bei der ätiologischen Heterogenität naturgemäß in jedem Alter der erwachsenen Frau auftreten. Wenn man von denjenigen Formen absieht, die durch hormonell aktive Tumoren oder durch eine Digitalis-Therapie entstehen, läßt sich der Zeitraum des möglichen Auftretens der Makromastie auf das Alter vom 18. bis etwa zum 50. Lebensjahr einschränken.

Krankheitsverlauf: Die Makromastien, die ohne faßbare Ursachen entstehen, zeigen selten eine schnellere, meist eine langsamer verlaufende Gewebszunahme. Im Falle von FRAENKEL (1898) wurden nur acht Monate zur Entwicklung benötigt, während bei WINKLER (1936) und ROTTERPOOL (1954) zwei Jahre, bei PATERSON (1895) neun Jahre und bei KEYSER (1921) sogar zwölf Jahre angegeben werden.

Eine spontane Rückbildung wurde nicht beobachtet.

Wenn es sich um Hypertrophien handelt, die durch hormonproduzierende Tumoren (MÜLLERHEIM (1928)) oder durch Digitalis-Behandlung (CALOV (1954), BLOCH (1961)) ausgelöst wurden, bilden sich die hypertrophierten Brustdrüsen nach Beseitigung der auslösenden Noxe wieder zurück. FRITZWILLIAMS (1923) erwähnt eine historische Makromastie aus dem Jahre 1700, die "Über Nacht" entstanden sein soll.

Bei den angegebenen enormen Ausmaßen ist eine kurzfristige Ausbildung zu bezweifeln. Es ist auch an die Möglichkeit seltener Blutungen in das Drüsengewebe (sog. Mamma-Apoplexie) zu denken.

Begleitsymptome und Komplikationen: Es besteht Vergrößerung der Warzenvorhöfe, Venenzeichnung sowie Neigung zu trophischen Störungen wie Hautödem und Ulcerationen. Auch eine Begleit'anämie kann auftreten (FRAENKEL (1898)). Wie wir den Veröffentlichungen entnehmen, stellen sich die Symptome meist allmählich ein, da sich diese Makromastieform in der Regel langsam entwickelt.

Subjektive Beschwerden: Die Patientinnen fühlen sich durch Mammavergrößerungen sowie durch das damit verbundene Gewicht naturgemäß stark behindert (KEYSER (1921), CALOV (1954), BLOCH (1961)).

Palpationsbefund: Er ist gleichartig mit dem bei der Pubertäts- und Graviditätsmakromastie.

Morphologie: Größenordnung und Form ist von der Pubertäts- und Schwangerschaftsmakromastie nicht zu unterscheiden. Nur bei den Makromastien durch hormonproduzierende Tumoren oder Digitalis-Glykoside ist das Ausmaß der Hypertrophie geringer.

Gewichtsangaben: Fall aus dem Jahre 1700

von FRITZWILLIAMS (1923)	Mamma re:	18 kg	li:	28,5 kg
PATERSON (1895)		-		3,5 "
KEYSER (1921)		2,3 "		1,85 "
WINKLER (1936)		4,2 "		2,6 "

Fragen zur Therapie: Die Ablatio mammae oder eine plastische Operation wird bis heute als die beste Therapie angesehen. In einem Fall wurde eine Röntgenbestrahlung mit gutem Erfolg durchgeführt (LAIRD (1932)). Wenn die Makromastie tumor- oder therapiebedingt ist, kann allein die Ausschaltung der Noxe Heilung bringen.

Abbildungen zur Makromastie außerhalb von
Pubertät und Gravidität



Makromastie im Klimakterium
bei allgemeiner Adipositas
48-jährige Frau; Fall:
Winkler (1936)

Makromastie nach Amenorrhoe
30-jährige Frau
Fall: Fraenkel (1898)

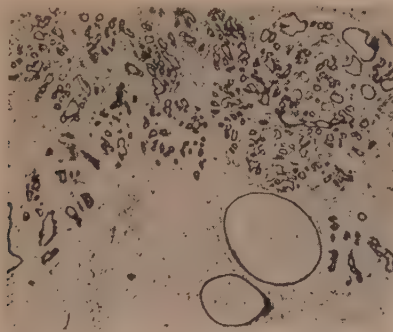


Abb. 3. Mammalgewebe mit Drüsenlappchen, Wucherung der Mittel-
gänge mit zystischer Erweiterung. (Prof. Lax)

Makromastie nach Leukotomie
Fall: Rotter-Pool (1954)

Histologie: KEYSER (1921) fand ein starkes Überwiegen des Fettgewebes; WINKLER (1931) gibt an, daß das Drüsengewebe geringer vorhanden sei als das Bindegewebe. Er fand eine regelmäßige Form des Epithelbelages der tubulären und auch teilweise alveolär erweiterten Milchgänge. ROTTER-POOL (1954) sah gewucherte und cystisch erweiterte Milchgänge.

Beziehungen zwischen Fehlgeburten und Entstehung einer Makromastie

BANKOFF (1948) beobachtete bei 6 Patientinnen, die an ausgeprägter Makromastie litten, daß diese nach durchgeführter Verkleinerung der Mammæ (Plastik) auf normale Größe von ihrer vorher bestehenden Neigung zu Aborten oder sogar Sterilität befreit wurden.

Auf diese Besonderheit wurde der Verfasser durch die Tatsache aufmerksam, daß der vorher bestehende Kinderwunsch der betreffenden Frauen nach erfolgter Operation in allen Fällen in Erfüllung ging.

Da die Veröffentlichung von BANKOFF (1948) die einzige in dieser Hinsicht ist, bleibt abzuwarten, ob anderenorts ähnliche Zusammenhänge bestätigt werden können.

4. Makromastie bei endokrin aktiven Geschwülsten im Kindesalter

Definition:

Diese Form der Makromastie ist im Schrifttum entweder unter dem Krankheitsbild einer Pseudopubertas praecox (MOLL (1961)) oder als eine Pubertas praecox infolge von ovariellen Tumoren (NOVAK (1933), LULL (1941), TWEEDIE (1958)) bekannt.

Kennzeichnend ist die frühzeitige Entwicklung der kindlichen Brustdrüsen eines weiblichen Individuums, die mit weiteren Symptomen der Frühreife vergesellschaftet ist. Die Brustwarzen können vergrößert sein, und die Vorhöfe sind infolge stärkerer Pigmentierung dunkler (BEST (1935), TWEEDIE (1958)).

Voraussetzung für dieses Krankheitsbild ist ein endokrin wirksamer Tumor, der vor allem den Oestrogenspiegel pathologisch steigert.

Ursache: In der Literatur fanden wir hauptsächlich drei Tumorarten beschrieben, die das Mammawachstum und andere Zeichen der Frühreife hervorrufen können:

Der Granulosazelltumor wird am häufigsten angetroffen (KLAFTEN (1934), BLAND und GOLDSTEIN (1935), GRAGERT und (1937)), dagegen werden Thekazelltumoren und Eierstockcysten (Follikelcysten, Thekaluteincysten, Corpus-luteum-Cysten sowie Granulosazellcysten) seltener beobachtet.

Auftreten der Makromastie; Alter der Patientinnen:

Eine Vergrößerung der Mammæ kann schon im Alter von 9 Monaten (LULL, 1941) auftreten. Bei späterer Tumorentwicklung wird sie in entsprechend höherem Alter manifest, wie beispielsweise im Falle von WHITE (1938) und PEDOWITZ (1955) erst im 10. Lebensjahr. Tumoren, die nach dem 10. Lebensjahr entstehen, fallen mit der beginnenden oder bestehenden Pubertät zusammen und können demgemäß keine "Frühreife" auslösen.

Abbildungen zur Makromastie durch hormonbildende Tumoren
und Cysten des Ovars im Kindesalter



Mädchen, 6 Jahre alt
Fall: Stabler/Thomsen (1940)



Mädchen, 5 Jahre alt
Fall: Parks (1938)



Mädchen, 4 1/2 Jahre alt
Fall: Moll (1961)



Mädchen, 3 Jahre 2 Monate alt
Fall: Bergman (1947)

Krankheitsverlauf und Symptome:

Die Mammahypertrophie infolge hormonbildender Ovarialtumoren oder Cysten verläuft unterschiedlich schnell. MENGERT (1939) und PARKS (1938) berichten von einer Entwicklungszeit von etwa 2 Monaten, MANNHEIMER (1938) gibt 6 Monate an, während TWEEDIE (1958) einen Fall beschreibt, wo bei dem 7-jährigen Mädchen seit dem 4. Lebensjahr allmähliches, in den letzten 6 Monaten verstärktes Brustdrüsenwachstum auftrat.

KIMMEL (1947) und LELONG (1955) fanden pigmentierte Warzenvorhöfe; BEST (1935) und PARKS (1938) weisen darauf hin, daß auch die Brustwarzen vergrößert gewesen seien. Abgesehen von dem Merkmal der Mammahypertrophie, sind es fast immer die Genitalblutungen, die die Mütter veranlassen, ihre Kinder zum Arzt zu bringen.

Bei der Untersuchung fällt auf, daß außer den oft gut entwickelten Mammæ eine beginnende oder schon wie in der Pubertät ausgebildete Schambehaarung vorhanden ist. Die Genitalien können ebenfalls an der vorzeitigen Entwicklung teilnehmen, NOVAK (1933), PEDOWITZ (1955), MOLL (1961), zeigen den Reifegrad wie er normalerweise in der Pubertät angetroffen wird. Auch der Uterus ist in manchen Fällen vergrößert, wie dies GRAGERT und WIESENER (1937), MENGERT (1939), GORDON (1951) feststellen konnten.

Jenn die Ovarialtumoren ein größeres Ausmaß erreichen, wird das kindliche Abdomen deutlich vorgewölbt oder aufgetrieben, KUSSMAUL (1862), FULLER (1941), LIMBURG (1947). Eine starke Vermehrung der Oestrogene im Urin wird in diesen Fällen von NOVAK (1933) und MENGERT (1939) angegeben.

PEDOWITZ (1955) bewies bei seiner Patientin mit der cytologischen Untersuchung (Vaginalabstrich) den stark oestrogenen Effekt des diagnostizierten Ovarialtumors.

Morphologie: Die durch hormonbildende Tumoren ausgelöste Makromastie im Kindesalter erreicht von Fall zu Fall ein unterschiedliches Ausmaß. Wenn die Kinder das 4. Lebensjahr noch nicht erreicht haben, handelt es sich meist nur um eine deutliche Schwellung der kindlichen Mammæ. FULLER und SMITH (1941), KIMMEL (1947), GORDON und (1951). Ist das 4. Lebensjahr jedoch überschritten, so können Mammahyperplasien beobachtet werden, die diejenige Größenordnung erreicht haben, wie sie während oder nach der Pubertät als physiologisch angesehen wird.

Komplikationen:

- a) Dauerblutung: Eine Genitalblutung von 5 Wochen Dauer wurde von PEDOWITZ (1955) bei einem 10 1/2-jährigen Mädchen beschrieben. Post operationem kam diese sofort zum Stillstand.
- b) Rezidiv: HABBE (1931) veröffentlichte den Fall eines 5-jährigen Mädchens, das typische Symptome der Frühreife aufwies, (starke Genitalblutungen und Anschwellen der Mammæ). Nach operativer Entfernung von zwei faust- bzw. kindskopfgroßen Granulosazelltumoren trat nach Heilung von 5 Jahren ein Rezidiv auf, das zu den gleichen Erscheinungen führte. Die 2. Operation brachte endgültige Heilung.
- c) Maligne Entartung: Aus dem Jahre 1862 finden wir eine interessante Veröffentlichung von KUSSMAUL, der bei einem kleinen Mädchen von 19 Monaten eine starke Brustdrüsenentwicklung, Vergrößerung der Labia majora und eine Schambehaarung antraf. Außerdem wird berichtet, daß Blutungen aufgetreten seien, die äußerlich den Menses eines entwickelten Mädchens entsprochen hätten. Zwei Monate später erfolgte der Tod durch Fieber, Kachexie und Unterleibsschwellung.

Die histologische Untersuchung ergab ein reines Sarkom. Der Verfasser nahm an, -da Zeichen der vorzeitigen Geschlechtsreife aufgetreten waren - daß das Sarkom aus einem entarteten Theka- oder Granulosazelltumor entstand.

KLAFTEN (1934) berichtet von einer 9-jährigen Patientin, die seit dem 2. Lebensjahr alle 4-6 Wochen Nasenbluten bekam; Müdigkeit und Gereiztheit gingen diesem Zustand voraus. Bei dem Kind traten 8 Monate zuvor erstmalig Vaginalblutungen auf, denen weitere folgten. Dann kamen auch noch Unterleibsschmerzen hinzu. Plötzliches Wachsen des Mädchens, einsetzende Schambehaarung sowie beträchtliche Vergrößerung der Brustdrüsen vervollständigten das Bild der Frühreife. Es erfolgte Operation eines histologisch malignen Granulosazelltumors. Obwohl der postoperative Verlauf anfangs unauffällig war, verstarb das Kind nach neun Monaten an Hirnmetastasen.

Subjektive Beschwerden: Das Allgemeinbefinden der betreffenden Kinder ist nur selten gestört. Unterleibsschmerzen werden in einigen Fällen erwähnt. KLAFTEN (1934), PARKS (1938), LIMBURG (1947).

Fragen zur Therapie und therapeutischer Erfolg: Die Makromastie, verursacht durch endokrin wirksame Tumoren oder Cysten, ist nur indirekt durch baldige Operation der auslösenden Ursache zu beheben.

Wie alle Autoren Übereinstimmend angeben, bilden sich nach Entfernung des Tumors oder der Cyste sowohl die Mammahypertrophie als auch die anderen Merkmale der Frühreife ganz oder weitgehend zurück. Häufig tritt als Folge des absinkenden Oestrogenspiegels eine Abbruchblutung auf, FULLER und SMITH (1941), EBERLEIN und Mitarb. (1960), MOLL (1961). Der cytologische Oestrogennachweis wird negativ, PEDOWITZ (1955). Wenn die Mammahypertrophie stärker ausgebildet war, bildet sie sich nur unvollkommen zurück, PARKS (1938), MANNHEIMER (1938), MENGERT (1939), STABLER und THOMSEN (1940).

Histologie: Unter diesen Beobachtungen ist nur eine Untersuchung von COTTIER (1957) bekannt, die bei einem 12-jährigen Mädchen einen kräftig entwickelten Drüsenkörper ergab. Die Endstücke waren nicht so zahlreich wie bei der reifen Frau in der ersten Hälfte der Gravidität. Deutliche Sekretion von Fetttropfen. In den Ausführungsgängen sieht man viele Colostrumkörperchen.

Seltene Formen der Makromastie im Kindesalter bei malignen Ovarialtumoren

Seltene Tumoren und Cysten des Ovariums sowie Störungen im Gebiet des Hypothalamus (HAIN, 1947) können eine von anderen Zeichen der Frühreife begleitete Brustdrüsenvergrößerung im Kindesalter hervorrufen. Wir berichten nachstehend von 6 seltenen Fällen der frühkindlichen Mammaentwicklung, um das Krankheitsbild auch hinsichtlich seiner ursächlichen Zusammenhänge abzurunden.

Teratom des Ovars: FASOLD (1931). Mammæ und äußeres Genitale eines 8-jährigen Mädchen sind so entwickelt, als wenn es 15 Jahre alt wäre. Das Kind wies zahlreiche Metastasen in Lunge, Clavicula, Stirn und Thyreoiden auf. Diagnose: Teratom mit chorionepitheliomähnlichen Metastasen.

Carcinomatöses Teratom des Ovars: HARRIS (1925). Patientin, 5 Jahre und 10 Monate alt, bietet Zeichen der allgemeinen Frühreife. Regelblutung im 28-Tage-Zyklus, Vergrößerung der Brustdrüsen, Pigmentierung der Warzenvorhöfe. Infolge Wachstum des Tumors im Abdomen bot das Kind das Bild einer Schwangeren. Nach Operation des Tumors, eines carcinomatösen Teratoms des Ovars, schollen die Mammæ ab und die Areolæ hellten sich auf. Wie der Verfasser mitteilt, sei normaler Eintritt der Pubertät mit 14 Jahren erfolgt.

Malignes Teratom: FRANK (1932). Mädchen von 9 1/2 Jahren zeigt Mammaentwicklung einer 15-jährigen. Sonstige Entwicklung entspricht etwa dem Alter von 12 - 14 Jahren. Plötzliches Auftreten von Krämpfen im Abdomen sowie von Vaginalblutungen. Operation eines bösartigen Teratoms des rechten Ovars. Postoperativ guter Verlauf.

Chorionepitheliom: COTTIER (1957). Es handelt sich um ein 12-jähriges Mädchen, das 2 Monate nach Erstuntersuchung an Tumorkachexie und Urosepsis ad exitum kam. Während das Genitale altersentsprechend entwickelt war, zeigten die Brustdrüsen hingegen eine kräftige Ausbildung.

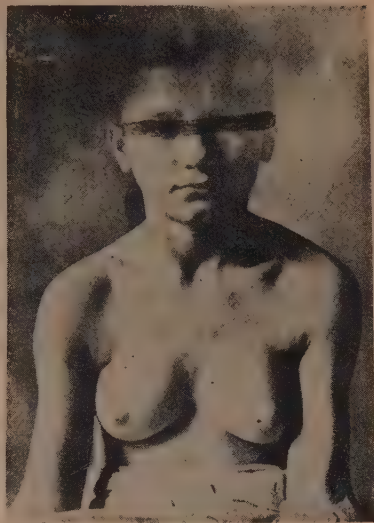
Cyste des 3. Ventrikels: BERGMAN (1947). Bei einem Kind im Alter von 3 Jahren und 2 Monaten traten so groß entwickelte Mammae auf, wie sie im Alter von 18 Jahren bei gut entwickelten weiblichen Individuen angetroffen werden. Das Mädchen litt außerdem an Fettsucht, allgemeiner Frühreife und beidseitiger Opticusatrophie. Operation einer Cyste des 3. Ventrikels. Postoperativ Besserung des Zustandes.

Isolierte Makromastie: DEBRE u. Mitarb. (1935). Eine ungewöhnliche Form von Mammahypertrophie beobachteten obengenannte Verfasser bei einem 8-jährigen Mädchen. Die Mammae vergrößerten sich auf beiden Seiten bis auf Orangengröße. Auch die Vorhöfe nahmen an der Größenzunahme teil. Die Verfasser weisen darauf hin, daß möglicherweise die Hypophyse infolge übermäßiger Produktion von mammatropem Hormon für das Brustdrüsenwachstum verantwortlich sei. Eine kausale genetische Klärung dieser Beobachtung liegt jedoch nicht vor.

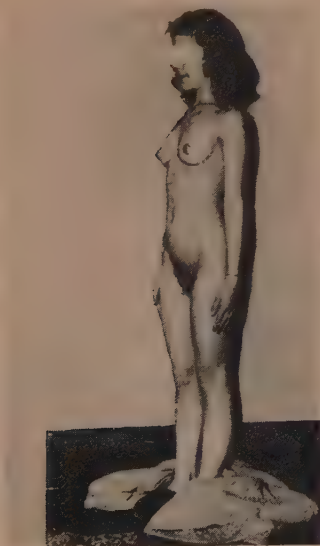
Abbildungen zur Makromastie bei Pubertas Praecox.



Mädchen: 5 Jahre alt
Fall: Cookston (1948)



Mädchen: 7 Jahre alt
Fall: Novak (1944)



Mädchen: 8 Jahre alt
Fall: Mason (1949)



Mädchen: 9 Jahre alt
Fall: Novak 1944

Die Makromastie bei Pubertas praecox

Definition: Die im Zusammenhang mit der Pubertas praecox auftretende Hypertrophie der infantilen, weiblichen Brustdrüse ist in dem Rahmen des gesamten Krankheitsbildes zu stellen.

Die Pubertas praecox ist dadurch definiert, daß sie gewissermaßen (LENZ (1913)) die Zeit der Kindheit überspringt. Nach einer kurzen Periode der Kindheit erfolgt der Eintritt in die Pubertät um etwa 5 - 10 Jahre zu früh. Der gesamte kindliche Organismus nimmt an der vorzeitigen Entwicklung teil; so auch die Brustdrüsen, die sich wie in der Pubertät auszubilden beginnen.

Es tritt Geschlechtsreife ein, da normale Zyklen mit echten Ovulationen ablaufen. Die Psyche des Kindes hingegen hält naturgemäß mit der körperlichen Vorentwicklung nicht Schritt. In den meisten Fällen wird ein infantiles Verhalten der körperlichreifen Mädchen angetroffen. Nur NOVAK (1944) berichtet von einer 10-jährigen Patientin, daß diese eine Neigung zum anderen Geschlecht gezeigt habe.

Auftreten der Makromastie; Alter der Patientinnen:

Die vorzeitige Entwicklung des kindlichen Organismus einschließlich der Mammæ kann in jedem Alter vom 3. Lebensmonat an (LENZ (1913), HAIN (1947)) bis zum 10. Lebensjahr auftreten (NOVAK (1944), MASON (1949)).

Jede Mammaentwicklung, die nach dem 10. Jahr abläuft, darf als zur Pubertät gehörig angesehen werden. Die 11-jährige Patientin von HAIN (1947) ist somit ein Grenzfall.

So wenig im Einzelfall die Ursache der vorzeitigen Geschlechtsreife bekannt ist, so unklar ist endokrinologisch auch die Entstehung der Makromastie. Diese bildet ein sinnfälliges und zumeist sogar für den Betroffenen ein lästiges Merkmal dieser Erkrankungsform. Dessen ungeachtet sollte bei diesen Fällen stets durch Hormonbestimmungen geklärt werden, ob ein bestimmtes krankhaft verändertes Organ mit oder diffuser Hyperplasie die Hormonquelle darstellt.

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die normale Entwicklung und Funktion der Mamma hat ein harmonisches Ineinandergreifen von Hormonen der Gonaden, des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde zur Voraussetzung. Schon bei geringen Störungen durch ein qualitatives oder quantitatives Überwiegen des einen oder des anderen Inkretes kann dieses humorale Gleichgewicht gestört werden und zu Abweichungen im geweblichen Aufbau der Mamma führen. Für die gestaltliche Realisierung solcher hormonalen Dysregulationen spielt die Ansprechbarkeit des Gewebes eine häufig nicht zureichend überschaubare Rolle.

Zu den seltenen Erkrankungsformen der gesamten Brustdrüsenkörper einer oder beider Seiten gehört die Makromastie, das heißt die krankhafte Vergrößerung der Mamma, die auf eine Vermehrung der geweblichen Komponenten der Drüsenkörper zurückzuführen ist. Im gegenwärtigen Schrifttum liegen zahlreiche Beschreibungen von Makromastien vor. Nach ätiologischen oder klinisch orientierten Gesichtspunkten sind diese Formen tabellarisch zusammengefaßt und beschrieben worden. Aus der gegebenen Gliederung werden drei ätiologische Gruppen hervorgehoben:

1. Pubertätsmakromastie oder virginelle Hypertrophie, der histopathologisch eine tubuläre Drüsenstruktur zugrundeliegt.
2. Graviditäts-Makromastie bedingt durch eine Zunahme des Parenchyms von lobulärem Aufbau, der gewöhnlich der Mamma in der Schwangerschaft entspricht.
3. Die Makromastie bei Erkrankungen endokriner Drüsen ist zumeist auf neue pathologische Hormonquellen zurückzuführen, durch die die Mamma zur Proliferation angeregt wird. Hier spielen endokrin aktive Geschwülste zumeist die auslösende Rolle (Granulosazelltumoren, Thekazelltumoren, Ovarialcarcinome und -cysten).

Zwei eigene Beobachtungen zu dieser Gruppe zeigen die unterschiedliche Morphologie dieser Makromastieformen:

- A. 35jährige Frau mit hormonal aktivem Disgerminom des rechten Ovars, mit akromegalen Formen, Hyperplasie der eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens, Hyperplasie der Zona fasciculata der Nebennierenrinde, Struma colloidales nodosa und Makromastie. Diese zeigt das ungewöhnliche Bild eines tubulären Drüsenumbaues mit intrakanalikulärer Papillomatose.
- B. 19jährige Frau mit Cushing-Syndrom bei bilateraler kleinknotiger Adenomatose der Nebennierenrinde und Inaktivitätsatrophie des verbliebenen Nebennierenrindengewebes. Die starke Makromastie beider Brustdrüsen ist durch eine ungewöhnliche mukoide Verquellung und Vermehrung des interlobulären Mesenchyms entstanden. Ursache der Hypertrophie beider Mamma ist in diesem Falle keine Parenchymvermehrung, sondern eine besondere Stromareaktion.

Im Vergleich zu der Vielfalt ätiologischer Faktoren, die eine Makromastie auslösen können, ist eine histopathologisch orientierte Systematik dieser Erkrankungsformen der weiblichen Brustdrüse infolge unzureichender morphologischer Befunderhebungen noch nicht möglich.

Die Makromastie kann bei Erkrankungen der endokrinen Drüsen ein Frühsymptom darstellen und bedarf daher der ätiologischen Klärung.

Lebenslauf

Ich, Hans Georg Thiel, wurde am 8. April 1932 als Sohn des Kaufmannes Georg Thiel und seiner Ehefrau Edith, geb. Thomas, in Gotha/Thür. geboren. 1938 wurde ich in die Volksschule in Gotha aufgenommen. Anfang 1939 verlegte mein Vater seinen Wohnsitz nach Wiesbaden. Hier kam ich in die 2. Klasse der Volksschule an der Stiftstraße. Im Alter von 10 Jahren erfolgte die Aufnahme in die Ober-Real-Schule am Zietenring, die ich 1947 mit Obersekunda-Reife verließ, um in die Dental-Medizin-Großhandlung meines Vaters als kaufm. Lehrling einzutreten. 1950 endete die Lehrzeit nach einer kaufm. Abschlußprüfung. Bis zu meinem 27. Lebensjahr war ich in der väterlichen Firma im Verkauf und in der Betriebsleitung tätig.

Da mich der kaufmännische Beruf nicht ausfüllte, nahm ich an einer Abendschule zur Vorbereitung für die Reifeprüfung teil. Im April 1959 bestand ich das Abitur an einer Oberschule in Wiesbaden. Daraufhin immatrikulierte ich mich im Mai 1959 als Medizin-Student an der Mainzer Universität.

Im Sommer 1960 legte ich das Vorphysikum, im März 1962 das Physikum und im Juli 1965 das Staatsexamen an der Mainzer Universität ab. Seit 1.10.1965 bin ich als Medizinal Assistent in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik tätig.

Seit Juni 1962 bin ich mit Evelyn Neumann verheiratet, geb. 31.5.1940.

VII. Literaturverzeichnis

- ALEXANDER, W.: Myxoedema following Mammary Hypertrophy in Childhood.
Brit.Med.J. 1929 vol. 1 S. 349
- AYMERICH, G.: Hypertrophie der Mamma während der Gravidität.
Riv.ital.ginec. 4 505 (1926)
- BÄSSLER, R.: Beiträge zur Morphologie der kindlichen Brustdrüse.
Frankf.Zschr.Path. 69 37 (1958)
- BANKOFF, G.: Breast Hypertrophy and Pregnancy.
J.Obstetr.Gynaec.Brit.Empire 55 646 (1948)
- BARTEL, J.: Fall von echter, doppelseitiger Hypertrophie der weiblichen Brustdrüse.
Zschr.Heilk., 21 207 (1900)
- BLAYDES, R.M.; KINNEBREW, C.A.: Massive Breast Hyperplasia complicating Pregnancy; Report of a Case.
Obstetr.Gynec. N.Y. 12 601 (1958)
- BERGMAN, B.: Sex Precocity and the Adrenogenital Syndrome.
J.Pediatr., S.Louis 31 142 (1947)
- BERK, F.: Beitrag zur Kenntnis der ersten Anlage der menschlichen Brustdrüse.
Med.Diss., Greifswald 1913
- BERKA, F.: Die Brustdrüse verschiedener Altersstufen.
Frankf.Zschr.Path. 8 109 (1911)
- BEST, B.D.: Case of Granulosa Cell Carcinoma of the Left Ovary in a Child of six Years.
Canad.Med.Ass.J. 33 658 (1935)
- BLAND, P.B.; GOLDSTEIN, L.: Granulosa Cell and Brenner Tumors of the Ovary.
Surg.Gyn.Obstetr., 61 250 (1935)
- BLOCH, K.: Zur Pathogenese der Mammahypertrophie bei der Digitalis-Applikation.
Zschr.Kreisl.forsch., 50 591 (1961)
- BLOND, K.: Beitrag zur Lehre von der Mammahypertrophie.
Med.Klin. 17 497 (1921)
- BURSLEM, R.W.; DEWHURST, C.J.: Massive Hypertrophy of the Breasts in Pregnancy.
J.Obstetr.Gynaec.Altrincham 59 380 (1952)
- CALOV, W.L.; WHYTE, H.M.: Oedema and Mammary Hypertrophy: a Toxic Effect of Digitalis Leaf.
Med.J.Australia 41 556 (1954)

- CHLAPONINA, S.: Hypertrophie der Mamma als Frühsymptom der Akromegalie,
aus Festschrift zum 25-jähr. Jubiläum des Maximilian-
Krankenhauses in Leningrad. S. 87 Leningrad 1925
- CONOLLY, J.E.: Massive Hypertrophy of the Breasts
Stanford Med.Bull. 13 393 (1955)
- COOKSTON, W.C., Jr.: Precocious Puberty without a Demonstrable Tumor.
J.Pediatr., S.Louis 33 90 (1948)
- COTTIER, H.: Zur hormonalen Wirkung des Chorionepithelioma ovarii
auf den kindlichen Organismus.
Schweiz.Zschr.Path. 20 104 (1957)
- DABELOW, A.: Der Entfaltungsmechanismus der Mamma.
Morph. Jb., 85 362 (1941)
- DABELOW, A.: Die Milchdrüse.
Hdb.mikr.Anat.III, 3, Berlin 1957
- DANIEL, C.: Hypertrophie mammaire enorme chez une fillette de 12 ans,
Bull.Mem.Soc.Romaine Endocrin. 4 79 (1940)
- DARQUIER, J.: A Case of Hypertrophy of the Mammary Glands.
Lancet, London 83 75 (1905)
- DEBRE, R., MARIE, J., BERNARD, J.: Hypertrophie mammaire isolée chez
une enfant de huit ans.
Bull.Soc.Pediat., Paris 33 460 (1935)
- DIECKMANN, H.: Über die Histologie der Brustdrüse.
Virchows Arch. path.Anat. 256 321 (1925)
- DIETEL, K.: Ein Fall von echter doppelseitiger Mammahypertrophie,
Brun's Beitr.klin.Chir. 33 535 (1902)
- DOETSCH, H.: Ein Beitrag zu den Atavismen der menschlichen Brustdrüse.
Ärztl.Wschr.Jg.3, 271-276, (1948)
- DONATI, C.: Über einen Fall von Hypertrophie der weiblichen Brustdrüse.
Zbl.Gynäk. 24 913 (1900)
- EBERLEIN, W., BOUGIOVANNI, A.M., JONES, I.T., YAKOVAC, W.C.: Ovarian
Tumors and Cysts associated with sexual precocity.
J.Pediatr., S.Louis 57 484 (1960)
- EGGELING, H.v.: Die Milchdrüse.
Hdb.mikr.Anat. III, 1, Berlin 1927

- ENGLÄNDER, B.: Ein Fall von einseitiger diffuser Brustdrüsenhypertrophie bei einer Frau.
Wien.klin.Wschr. 14 65 (1901)
- ERDHEIM, S.: Über Graviditätshypertrophie der Mammæ und der akzessorischen Brustdrüsen.
Wien.klin.Wschr. 39 1571 (1913)
- FASOLD, H.: Ein Teratom des Ovars mit chorionepitheliomähnlichen Metastasen als Ursache einer Pubertas præcox mit positiver Schwangerschaftsreaktion.
Zschr.Kinderhk. 51 519 (1931)
- FORSSELL, P.: Über die Kolostrumkörperchen.
Mschr.Kinderhk. 77 215 (1939)
- FRAENKEL, E.: Über diffuse Hypertrophie beider Mammæ bei einer Virgo.
Dtsch.med.Wschr. 24 389 (1898)
- FRANK, R.T.: Premature Sexual Development in Children due to Malignant Ovarian Tumors.
Amer.J.Dis.Child. 43 942 (1932)
- FREUND, R.: Mammahypertrophie.
Zbl.Gynäk. 37 542 (1913)
- FRITZWILLIAMS, D.C.L.: Parenchymatous Hypertrophy of the Breast.
Lancet, London 101 218 (1923)
- FROMMEL, E.: La Macromastie, sa correlation avec la tuberculose et les glandes endocrines.
Rev.frc.endocr. 4 24 (1926)
- FULLER, C.J., SMITH, R.W.: Precocious Puberty due to Granulosa Cell Tumor of Ovary.
J.Obstetr.Gynaec.Brit.Empire 48 513 (1941)
- GAINES, J.A.: Massive Puberty Hypertrophy of the Breasts.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 34 130 (1937)
- GESCHICKTER, C.F.: Diseases of the Breast.
2nd Ed. J.B.Lippincott Comp., Philadelphia, London, Montreal, 1948
- GHOSH, N.: A Case of Diffuse Hypertrophy of the Breast.
Indian Med.Gaz. 61 395 (1926)
- GILLESPIE, J.B., HURTER, J.: Virginal Hypertrophy of the Breast.
J.Pediatr., S.Louis 35 240 (1949)
- GÖGL, H., LANG, F.J.: Die Makromastie.
Lehrb.spez.path.Anat.v.Kaufmann u.Staemmler, II, Berlin 1957

- GORDON, V.H., MARVIN, H.N.: Theca Cell Tumor of Ovary in Child one Year of Age.
J.Pediatr., S.Louis 39 133 (1951)
- GRAGERT, O., WIESENER, E.: Pubertas praecox partialis bei einem vier-jährigem Mädchen mit polymorphzelligem Ovarialsarkom.
Zbl.Gynäk. 61 752 (1937)
- GRASMÜCK, A.: Ein weiterer Fall von Hypertrophie der weiblichen Brustdrüse.
Zbl.Gynäk. 25 6 (1901)
- GREIG, D.M.: On Puberal Mammary Hypertrophy.
Edinburgh Med.J. 28 153 (1922)
- GROSCH, O.: Über einseitige Mammahypertrophie.
Med.Diss.München 1920
- GROSS, U.: Über Mammahyperplasie.
Med.Welt, 39 1978 (1963)
- GÜSS, H.: Die Mammahypertrophie und ein Beitrag zu ihrer Differentialdiagnose.
Med.Welt 32 1622 (1960)
- GUSSEW, W.J.: Ein Fall von Hypertrophie der Brustdrüsen.
Gynäk.Rdsch. 7 Heft: 4 (1913)
- HABBE, K.: Beitrag zur Frage über Granulosazelltumoren.
Zbl.Gynäk. 55 1088 (1931)
- HAIN, A.M.: The Constitutional Type of Precocious Puberty.
J.Clinic.Endocr., Springfield 7 171 (1947)
- HARRIS, R.H.: Carcinomatous Ovarian Teratoma.
Surg.Gyn.Obstetr., 40 191 (1925)
- HEIDENHAIN, M.: Über die teilungsfähigen Drüseneinheiten oder Adenomeren sowie über die Grundbegriffe der morphologischen Systemlehre.
Springer, Berlin 1921
- HEROLD, L.: Das Krankheitsbild der Pubertas praecox unter besonderer Berücksichtigung der endokrin bedingten Frühreife.
Zbl.Gynäk. 69 55 (1947)
- HERCZEL, E.: Fall von Mammahypertrophie.
Zbl.Gynäk. 18 1150 (1894)
- HEYN, A.: Über diffuse Mammahypertrophie im Pubertätsalter.
Zbl.Gynäk. 47 263 (1923)
- HOLZ, F.: Über Mammahypertrophie in der Schwangerschaft.
Med.Diss.Greifswald 1915

- HOGE, R.H.: Precocious Puberty in Girls.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 57 388 (1949)
- HÜBENER, A.W.: Zur Kasuistik der echten beiderseitigen Mammahypertrophie.
Dtsch.Zschr.Chir. 181/82 40 (1923)
- HUGUË, A., LORRAIN, M.: Hypertrophie mammaire gravidique.
Bull.mém.soc.anat., Paris 89 141 (1914)
- ICHIKAWA, H.: Ein Fall von Hypertrophia mammae diffusa vera.
Arch.jap.Chir., Kyoto 17 670 (1940)
- JÄÄMERIE, K.E.U.: De l'endocrinologie des glandes mammaires à propos
d'un cas d'hypertrophie mammaire gravidique.
Ann.chir.et gynaec., fenn., 37 10 (1948) zit. nach Kunert.
- JEANNENEY G., MAGENDIE, J.: Hypertrophie mammaire de la puberté.
Gynéc. et obstétr., Paris 44 404 (1944/45)
- JELLINGHAUS, C.: Über akute septische Gangrän der hypertrophischen Mamma.
Zbl.Gynäk. 57 2122 (1933)
- KICKELHAIN, R.: Zum Krankheitsbild der echten diffusen Mammahypertrophie.
Med.Klin. 37 349 (1941)
- KIRCHHEIM, L.: Über die sogenannte diffuse wahre Mammahypertrophie und
ihr Verhältnis zum Fibrom.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 68 582 (1902)
- KIMMEL, G.C.: Sexual Precocity and Accelerated Growth in a Child with
a Follicular Cyst of the Ovary.
J.Pediatr., S.Louis 30 686 (1947)
- KLAFFEN, E.: Maligner Granulosazelltumor und sexuelle Frühreife.
Zbl.Gynäk. 58 204 (1934)
- KUSSMAUL, A.: Über geschlechtliche Frühreife.
Würib.Med.Zschr. 3 321 (1862)
- KEYSER, L.D.: Massive Hypertrophy of the Breast.
Surg.Gyn.Obstetr., 33 607 (1921)
- KOECHLIN, H.: Un cas rare de gigantomastie à marche rapide.
Praxis, Bern 47 818 (1958)
- KNOLL, H.: Exzessive Mammahypertrophie während der Schwangerschaft.
Geburtsh. u.Frauenhk. 24 58 (1964)
- KÖHLER, R.: Hypertrophie der Mamma.
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 47 522 (1919)
- KÜTTNER, H.: Einseitige enorme Mammahypertrophie.
Zbl.Chir. 51 535 (1924)

- LAIRD, M.B.: Hypertrophy of both Breasts treated by X-rays.
Brit.J.Radiol. 5 249 (1932)
- LAJOS, S.: Über die patholog.Brustdrüsenhypertrophie.
Ovorképzés 28 268 (1938)
- LEWISON, E.F., JONES, G.S., TRIMBLE, F.H., LIMA, L.da C.: Gigantomastia complicating Pregnancy. Surg.Gyn.Obstetr., 110 215 (1960)
- LELONG, M.: Granulosazelltumor bei einem 3 1/2-jährigen Mädchen.
Arch.franc.Pediatr. 12 708 (1955)
- LENZ, J.: Vorzeitige Menstruation, Geschlechtsreife und Entwicklung.
Arch.Gynäk., 99 67 (1913)
- LIMBURG, H.: Zur Frage der Thekazelltumoren des Ovariums und ihrer hormonalen Funktion.
Zschr.Geburtsh., Stuttgart 128 186 (1947)
- LULL, C.B.: Pubertas Praecox due to Ovarian Tumors.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 41 445 (1941)
- LUSTIG, H.: Zur Entwicklungsgeschichte der menschlichen Brustdrüse.
Arch.mikr.Anat. 87 38 (1916).
- MALINIAK, J.W.: Asymetrical Breast Deformities.
Ann.Surg., 99 743 (1934)
- MERZ, W.R.: Brustdrüsenanschwellung des Neugeborenen.
Schweiz.med.Wschr. 76 213 (1946)
- MAYER, A.: Über Behandlung der Mammaryhypertrophie mit Röntgenstrahlen.
Verh.dtsch.Ges.Gyn. S.101 (1920)
- MANNHEIMER, E.: Pubertas Praecox due to dextrolateral Granulosacelltumor of the Ovary in a 4-year-old Girl.
Amer.J.Pediatr. 12 350 (1938)
- MASON, L.W.: Precocious Puberty.
J.Pediatr., S.Louis 34 730 (1949)
- MENGERT, W.F.: Precocious Puberty due to an Ovarian Cyst in a five-Year-old Girl.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 37 485 (1939)
- MOLL, H.: Granulosazelltumor einer Pseudopubertas praecox bei einem 4-jährigen Kind.
Mschr.Kinderhk., 109 506 (1961)
- MILCO, St.M., AXENTE, S.: Beiderseitige Makromastie und ihre Behandlung mit Testosteron.
Wien.med.Wschr. 90 474 (1940)

- MÜLLERHEIM, R.: Ovarialtumoren bei Greisinnen mit Hypertrophie der Mammæ und des Uterus und mit uterinen Blutungen.
Zbl.Gynäk. 52 689 (1928)
- NEUMANN, H.O., OING, M.: Polymastie und Polythelie.
Arch.Gynäk. 138 494 (1929)
- NOLAN, J.J.: Gigantomastia.
Obstetr. Gynec.N.Y. 19 526 (1962)
- NOVAK, E.: The Constitutional Type of Female Precocious Puberty with a Report of nine Cases.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 47 20 (1944)
- NOVAK, E.: Granulosa Cell Ovarian Tumors as a Cause of Precocious Puberty.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 26 505 (1933)
- PATERSON, D.R.: Hypertrophy of the left Breast.
Virchows Jber.Med. 30 346 1895; 1896
- PFLANZ, E.: Pubertätshypertrophie beider Mammæ.
Zbl.Gynäk. 26 42 (1902)
- PHILIPP, E.: Schwangerschaftsveränderungen beim Neugeborenen.
Klin.Wschr. 17 797 (1938)
- PFALTZ, C.R.: Das embryonale und postnatale Verhalten der männlichen Brustdrüsen.
Acta anat. 8 4 (1949)
- PLUMMER, S.C.: Massive hypertrophy of the Breasts.
Ann.Surg., 85 61 (1927)
- PEDOWITZ, P., FELMUS, L.B., MACKLES, A.: Precocious Pseudopuberty due to Ovarian Tumors.
Obstetr.Survey, Baltimore 10 633 (1955)
- PRAY, L.G.: Sexual Precocity in Females; Report of 2 Cases with Arrest of Precocity in Mc Cune-Albright Syndrome after Removal of Cystic Ovary.
Pediatrics 8 684 (1951)
- PARKS, J.: Granulosa Cell Tumors of the Ovary with Precocious Puberty
Amer.J.Obstetr.Gynec. 36 674 (1938)
- POUSSON, R.: Fall von Mastopexie.
Zbl.Gynäk. 22 223 (1898) zit.nach Eiermann
- RAMSDEN, Ch.: An Interesting Case of Mammary Gigantism.
Brit.J.Plast.Surg. 16 177 (1963)
- REIN, G.: Untersuchungen über die embryonale Entwicklungsgeschichte der Milchdrüse.
Arch.mikr.Anat. 20 431 (1882)

- ROTTER-POOL, P.: Einseitige Mammahypertrophie nach doppelseitiger Leukotomie.
Zbl.Gynäk. 76 1708 (1954)
- ROTTMANN: Fall von Mammahypertrophie.
Zbl.Gynäk. 20 704 (1896) zit.nach Temesvary
- ROUTIER, M.: Hypertrophie unilaterale et grossesse.
Ann.gynéc.obstétr.,Paris - 39 (1904)
- SYMENS, P.: Über einen Fall von Graviditätshypertrophie.
Med. Diss., Göttingen 1901
- SCHLESINGER, F.: Hypertrophie mammarium diffusa.
Berliner klin.Wschr. 50 2060 (1913)
- SCHMINCKE, A.: Hypertrophia vera mammae.
Münch.med.Wschr. 71 61 (1924)
- SCHÜSSLER, F.: Über die Hypertrophie der weiblichen Brustdrüse.
Arch.klin.Chir., Berlin 43 403 (1892)
- SCHULTZ, A.: Pathologische Anatomie der Brustdrüse.
Hdb.spez.path.Anat.VII, 2, Berlin 1933
- STABLER, F., THOMSEN, J.: Granulosa Cell Tumor with Precocious Sexual
Development in a Child aged 6.
J.Obstetr.Gynaec.Brit.Empire 47 199 (1940)
- THÖLEN, H.: Das embryonale und postnatale Verhalten der männlichen
Brustdrüsen.
Acta anat. 8 3 (1948)
- TWEEDIE, F.J.: Precocious Puberty of Ovarian Origin with Report of
two Cases.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 75 964 (1958)
- WAKELY, C.P.: Massive Diffuse Hypertrophy of the Breasts in Girls.
Practitioner, London 132 608 (1934)
- WARD, W.: A Case of Diffuse Bilateral Hypertrophy of the Female
Breasts.
New York Path.Soc. 7 157 (1907)
- WHITE, M.: Case of Granulosa Cell Tumor in a Girl of eleven Years.
Proc.Roy.Soc.Med., London 32 773 (1938)
- WILLIAMS, P.C.: Massive Hypertrophy of the Breasts and axillary Breasts
in Successive Pregnancies.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 74 1326 (1957)
- WINKLER, H.: Über eine seltene Form der wahren, diffusen Mammahyper-
trophie.
Mschr.Geburtsh., 102 144 (1936)

- WISSHAUPT, F.: Ein Fall von Hypertrophie der Brustdrüse in der Gravidität.
Prag.Med.Wschr. 33 359 (1908)
- WOLOWELSKY, A.: Über Mammaryhypertrophie.
Schweiz.Med.Wschr. 2 104 (1926)
- ZARUKOW, H.: Zwei Fälle von Mammaryhypertrophie bei Schwangeren.
Zbl.Gynäk. 25 585 (1901)
- ZEITLHOFER, J.: Über eine eigenartige "knotige" Form von Graviditäts-
hypertrophie der Brustdrüse.
Klin.Med., Wien 2 492 (1954)
- ZWEIFEL, : Über Makromastie.
Zbl.Gynäk. 18 1346 (1894)

